

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio del grosor corneal en diferentes zonas corneales en
pacientes sanos y con glaucoma primario de ángulo abierto:
efecto sobre la tonometría de aplanación de Goldmann,
tonometría de contorno y tonometría de rebote**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Lara Borrego Sanz

Directores

Julián García Feijóo
Luis Jáñez Escalada
José María Martínez de la Casa

Madrid, 2017

**ESTUDIO DEL GROSOR CORNEAL EN DIFERENTES
ZONAS CORNEALES EN PACIENTES SANOS Y
CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO:
EFECTO SOBRE LA TONOMETRÍA DE APLANACIÓN
DE GOLDMANN, TONOMETRÍA DE CONTORNO
DINÁMICO Y TONOMETRÍA DE REBOTE.**



Tesis Doctoral

Lara Borrego Sanz

Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de
Madrid. 2016

**ESTUDIO DEL GROSOR CORNEAL EN DIFERENTES ZONAS CORNEALES
EN PACIENTES SANOS Y CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO
ABIERTO: EFECTO SOBRE LA TONOMETRÍA DE APLANACIÓN DE
GOLDMANN, TONOMETRÍA DE CONTORNO DINÁMICO Y TONOMETRÍA
DE REBOTE.**

Lara Borrego Sanz.

Tesis doctoral.

Directores: **Prof. D. Julián García Feijóo**

Catedrático de Oftalmología

Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo

Universidad Complutense. Madrid. España.

Prof. D. Luis Jáñez Escalada

Catedrático de Psicología Matemática

Instituto de Tecnología del Conocimiento. Facultad de Psicología

Universidad Complutense. Madrid. España.

Prof. D. José María Martínez de la Casa

Profesor Titular de Oftalmología

Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo

Universidad Complutense. Madrid. España.

Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de
Madrid. 2016

Julián García Feijóo, Catedrático de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

Luis Jáñez Escalada, Catedrático de Psicología del Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

José María Martínez de la Casa, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada “Estudio del grosor corneal en diferentes zonas corneales en pacientes sanos y con glaucoma primario de ángulo abierto: efectos sobre la tonometría de apalancamiento de Goldmann, tonometría de contorno dinámico y tonometría de rebote“ ha sido realizada bajo nuestra dirección por Dña. Lara Borrego Sanz desde el año 2012 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid a 24 de Junio de dos mil dieciseis.

**Julián García
Feijóo**

**Luis Jáñez
Escalada**

**José María
Martínez de la Casa**

ÍNDICE

Abreviaturas	16
Publicaciones científicas derivadas de este trabajo	18
Resumen y principales hallazgos	22
Summary	28
Hipótesis de trabajo	34
Objetivos	36
Justificación de trabajo	38
Introducción	40
1. Patología del glaucoma	42
1.1 Definición de glaucoma	42
1.2 Epidemiología del glaucoma	44
1.3 Factores de riesgo del GPAA	47
1.4 Genética del glaucoma	52
1.5 Dinámica del humor acuoso	54
1.6 Presión intraocular	55
1.7 Factores de confusión en las medidas de la PIO	58
1.8 Generalidades en tonometría	61
1.9 Técnicas diagnósticas clásicas en glaucoma	65
2. Tonometría de aplanación de Goldmann, de contorno dinámico y de rebote	68
2.1 Tonometría de aplanación de Goldmann	68
2.2 Tonometría de contorno dinámico o de Pascal	72
2.3 Tonometría de rebote o Icare	76
3. La córnea	80
3.1 Anatomía, histología y fisiología corneal	80
3.2 Propiedades biomecánicas de la córnea	83
3.3 Relación de la córnea con el glaucoma y medición del grosor corneal	86
4. El Pentacam	90
4.1 Pentacam y principio de Scheimpflug	90
Material y métodos	96
5. Población objetivo, criterios de inclusión-exclusión	98
6. Generación de las variables del estudio	102
6.1 Procedimiento para la segmentación espacial de la córnea	105

6.2 Matriz canónica	107
6.3 Segmentación con un disco central circular y n anillos de forma cóncava arbitraria	111
7. Recogida y depuración de los datos	116
8. Descripción de las variables del estudio	118
9. Acuerdo y diferencias entre la TAG, TCD y tonometría de rebote	120
10. Análisis de la influencia de las características corneales en la TAG, TCD y TR	122
10.1 Variable dependiente	122
10.2 Variable independiente	122
10.3 Modelización de los fenómenos de interacción-confusión entre las variables independientes	123
10.4 Selección de la mejor ecuación de regresión para establecer la influencia de las características corneales en la TAG, TCD y TR	124
10.5 Estimación apriorística del tamaño muestral para los modelos de regresión	124
10.6 Comprobación de la validez en los modelos de regresión lineal propuestos. Análisis de los residuales	125
10.7 Transformaciones algebraicas previstas en caso de ausencia de validez de los modelos de regresión propuestos	127
11. Comparación de las variables corneales entre sujetos sanos y pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto	128
11.1 Comparación de las variables entre casos y controles	128
11.2 Consideraciones sobre el modelo de regresión logística	129
Resultados	132
12. Generación de las variables corneales	134
13. Tamaño muestral	141
14. Depuración de datos	141
15. Unidades de medida	142
16. Estadística descriptiva de las variables del estudio	143
16.1 Controles	143
16.2 Casos	146
17. Acuerdo entre la TAG, la TCD y la TR (muestra de controles)	154
17.1 Acuerdo entre TAG-TCD	154
17.2 Acuerdo entre TAG-TR	155
17.3 Acuerdo entre TCD-TR	156

18. Análisis del efecto de las variables corneales en la PIO determinada mediante TAG, TCD y TR: modelos de regresión lineal	158
18.1 Modelización de los fenómenos de interacción-confusión entre las variables independientes del modelo de regresión lineal	158
18.2 R^2 de los modelos de regresión lineal	158
18.3 Selección de la mejor ecuación de regresión lineal	159
18.4 Comprobación de la validez de los modelos de regresión lineal. Análisis de los residuales	163
19. Comparación de las variables corneales entre casos y controles	164
19.1 Comparación de las medias de las variables cuantitativas	164
19.2 Modelos de regresión logística para establecer la capacidad discriminante entre casos y controles de las variables corneales en los distintos modelos de segmentación	168
19.3 Análisis de los fenómenos de interacción-confusión en los modelos de regresión logística	168
19.4 Resultados de los modelos de regresión logística	169
19.5 Selección de la mejor ecuación de regresión logística	172
19.6 Análisis de la validez de los modelos de regresión logística	173
Discusión	174
Conclusiones	198
Bibliografía	204

Agradecimientos:

*Todo lo que nace proviene
necesariamente de una causa; pues
sin causa nada puede tener origen.*

Al Prof. García Feijóo por haberme dado la oportunidad de formarme y de seguir formando parte del equipo que dirige en el Hospital Clínico San Carlos, el cual hace que me sienta orgullosa de haber elegido esta profesión.

A José María Martínez de la Casa por su esfuerzo en la elaboración de esta tesis y por ayudarme a sacar adelante este trabajo, y al que siempre estaré agradecida por su confianza, su cercanía y amistad.

Al Prof. Jáñez por su brillante aportación científica en la realización del proyecto y su inestimable ayuda en la resolución de los problemas derivados de la complejidad de este trabajo.

A mi amigo Federico, fuente de apoyo y escucha en múltiples ocasiones, con en el que tengo el privilegio de trabajar y sin el que la elaboración de esta Tesis hubiera resultado imposible. Gracias Federico por tu incondicional ayuda y por compartir conmigo esta bonita amistad.

A mis compañeros del Hospital Clínico San Carlos, personas de gran valía que suponen un gran ejemplo profesional para mí.

A mis queridos padres, a los cuales debo toda mi formación, no solo a nivel profesional sino como persona, por su enorme cariño y preocupación constante en mi trayectoria vital. Gracias por acompañarme en el camino de la Vida.

A Andy por haberme enseñado a luchar por los sueños, por ser generoso, leal y atento en los momentos que desfallezco y por hacerme la vida con su compañía más feliz.

A mi querida familia alemana, que con su alegría y acogida me han hecho sentir como en casa.

ABREVIATURAS

ANR	ANILLO NEURORRETINIANO
AUC	ÁREA BAJO LA CURVA
CFNR	CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA
CON	CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO
DM	DESVIACIÓN MEDIA
GAC	GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO
GCC	GROSOR CORNEAL CENTRAL
GPAA	GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO
MAVC	MEJOR AGUDEZA VISUAL CORREGIDA
OCT	TOMOGRFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA
OPA	AMPLITUD DE PULSO OCULAR
OR	ODDS RATIO
PC	PENTACÁM
PIO	PRESIÓN INTRAOCULAR
PU	PAQUIMETRÍA ULTRASÓNICA
TAG	TONOMETRÍA DE APLANACIÓN DE GOLDMANN
TCD	TONOMETRÍA DE CONTORNO DINÁMICO
TR	TONOMETRÍA DE REBOTE

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTE TRABAJO

A continuación aparecen listadas por orden cronológico las publicaciones de ámbito científico que se han derivado de este trabajo.

1.- Sáenz-Francés F, García-Feijoo J, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Fernández-Vidal A, Méndez-Hernández C, Santos-Bueso E, Reche-Frutos J, García-Sánchez J. Comparing corneal variables in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 3683-3688.

2.- Sáenz-Francés F, González-Pastor E, Borrego-Sanz L, Jerez-Fidalgo M, Martínez-de-la-Casa J, Méndez-Hernández C, Santos-Bueso E, Fernández-Vidal A, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Comparing central corneal thickness measured using ultrasound pachymetry and the Pentacam in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 2012; 35(5):333-7.

3.- Sáenz-Francés F, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Jerez-Fidalgo M, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Effect of corneal morphometry on dynamic contour and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma* 2013; 22(5): 380-3.

- 4.-Sáenz-Francés F, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Morales-Fernández L, Santos-Bueso E, García-Sánchez J, García-Feijóo J. Characterization of the thickness of different corneal zones in glaucoma: effect on dynamic contour, Goldmann and rebound tonometries. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(8): 620-627.

- 5.-Borrego-Sanz L, Sáenz-Francés F, Bermúdez-Vallecilla M, Morales-Fernández L, Martínez-de-la-Casa JM, Santos-Bueso E, Jañez L, García Feijóo J. Agreement between central corneal thickness measured using Pentacam, ultrasound pachymetry, specular microscopy and optic biometer Lenstar LS900 and the influence of intraocular pressure. *Ophthalmologica* 2014; 231(4):226-35.

- 6.-Sáenz-Francés F, Bermúdez-Vallecilla M, Borrego-Sanz L, Jañez L, Martínez-de-la-Casa JM, Morales-Fernández L, Santos-Bueso E, García-Sánchez J, García-Feijóo J. anatomical characterization of central, apical and minimal corneal thickness. *Int J Ophthalmol* 2014; 7(4):668-72.

- 7.-Sáenz-Francés F, Jañez L, Berrozpe-Villabona C, Borrego-Sanz L, Morales-Fernández L, Acebal-Montero A, Mendez-Hernández CD, Martínez-de-la-Casa JM, Santos-Bueso E, García-Sánchez J, García-Feijóo J. Corneal segmentation analysis increases glaucoma diagnostic ability of optic nerve head examination, Heilderberg retina tomograph's Moorfield's regression analysis, and glaucoma proability score. *J Ophthalmol* 2015; 215951. Epub 2015 May 27.

- 8.-Sáenz-Francés F, Jañez L, Borrego-Sanz L, Berrozpe-Villabona C, Martínez-de-la-Casa JM, Morales-Fernández L, García-Sánchez J, Santos-Bueso E, García-Feijóo J. Correlations between corneal and optic nerve head variables in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2015; 18: 8 (6): 1156-61.
- 9.-Borrego-Sanz L, Morales-Fernández L, Martínez-de-la-Casa JM, Sáenz-Francés F, Fuentes M, García-Feijóo J. The Icare-Pro rebound tonometer versus the hand-held applanation tonometer in congenital glaucoma. *J Glaucoma* 2016; 25(2):149-54.
- 10.- Borrego-Sanz L, Sáenz-Francés F, Jañez L, Morales-Fernández L, Martínez-de-la-Casa JM, García-Feijóo J. Importancia del grosor corneal no central y su influencia en la tonometría. *Revista española de glaucoma e hipertensión ocular* Jun, 2016.

RESUMEN Y PRINCIPALES HALLAZGOS

Introducción:

Dada la controversia actual sobre el papel del grosor corneal, no solo a nivel central sino también en la periferia corneal, y su influencia en las medidas tonométricas, es plausible preguntarse de qué manera pueden afectar diferentes zonas de segmentación corneal diferentes a la del punto central, en la medida de los tonómetros más usados en la práctica clínica como son la tonometría de aplanación de Goldmann (TAG), el tonómetro de contorno dinámico (TCD) o la tonometría de rebote (TR), y reconocer si existen patrones característicos que pudieran ayudarnos a discriminar entre pacientes afectados de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o sujetos sanos.

Objetivos:

El objetivo principal de este trabajo fue construir 5 modelos de segmentación circulares adaptados a la forma del contorno de la córnea, en una muestra de sujetos sanos y enfermos con GPAA a fin de determinar:

1. El grosor corneal central (GCC) determinado mediante paquimetría ultrasónica, el grosor medio de toda la córnea y el grosor medio de las regiones corneales generadas en la segmentación, así como su influencia sobre la TAG, la TCD y la TR.
2. Las diferencias existentes, entre los grosores medios de las zonas generadas en la segmentación de controles sanos y pacientes afectados de GPAA.

Material y métodos:

La muestra del estudio estaba formada por un grupo de pacientes afectos de GPAA y otro de voluntarios sanos (casos y controles respectivamente). La segmentación de la cornea se realizó mediante los mapas paquimétricos del Pentacam. Se decidió que dicha segmentación corneal consistiría en 5 modelos diferentes, de tal manera que la forma de cada modelo se basa en un elipsoide centrado en el ápex corneal, a partir del cual seguirían respectivas regiones anulares concéntricas a la antedicha, que continúan la geometría del contorno de la córnea hasta llegar al limbo de cada sujeto.

Para construir dichos modelos de segmentación hemos creado un software que calcula el contorno de la córnea como una función del radio desde el ápex a cada píxel del contorno corneal; teniendo en cuenta que en las orientaciones que no corresponden a ningún píxel del contorno corneal, el radio corneal se obtiene por interpolación lineal de los datos del píxel más cercano disponible. Después, el software genera la circunferencia central con un determinado diámetro y, a continuación, el resto de la córnea es segmentada en tantos anillos como el investigador determina; si bien el diámetro de cada anillo no es constante alrededor de la circunferencia corneal como consecuencia del contorno irregular que posee la córnea, el software sí mantiene constante el diámetro de cada anillo en la dirección del contorno de la córnea de cada individuo.

En todos los modelos, designamos la zona circular central I y los anillos corneales concéntricos fueron denominados con números romanos consecutivos desde el más central al más apical.

Así pues, el primer modelo (Modelo A) fue diseñado de tal manera que tenía una zona I de 1 mm de diámetro y el resto de la córnea fue dividida en 5 anillos (zonas A_I a A_VI); el Modelo B tenía un anillo central de 0.25 mm de diámetro y el resto de la

córnea se repartió en 9 anillos (zonas B_I a B_X); el Modelo C tenía un diámetro central de 0.75 mm y 6 anillos concéntricos (zonas C_I a C_VII); el Modelo D tenía un anillo central de 1.25 mm y 3 anillos concéntricos (zonas D_I a D_IV); y por último el Modelo E con un anillo central de 1.5 mm de diámetro y 2 anillos concéntricos (zonas E_I a E_III).

Para dar respuesta a nuestro primer objetivo, se construyeron, diversos modelos de regresión lineal multivariante (uno para cada grupo de la muestra, para cada sistema de tonometría y para cada modelo de segmentación corneal), siendo en cada uno la variable dependiente la TAG, la TCD y la TR, pero en los tres, las variables predictoras, las mismas: GCC determinado mediante paquimetría ultrasónica, grosor medio de toda la córnea y grosor medio de las regiones corneales generadas en la segmentación de cada modelo.

Para dar respuesta a nuestro segundo objetivo, se construyeron cinco modelos de regresión logística multivariable (uno para cada modelo) siendo la variable dependiente pertenecer al grupo de GPAA (casos) o al de voluntarios sanos (controles) y las independientes o predictoras, las mismas que en los modelos de regresión lineal previamente descritos.

Resultados:

Como hemos comentado previamente, se estableció una segmentación de la córnea en diferentes regiones centradas en el ápex corneal siendo posible la construcción de cinco diversos modelos (A-E) que siguen la geometría del contorno de la córnea de cada sujeto y que difieren en el tamaño del radio inicial y de los anillos concéntricos subsiguientes.

Incluimos dos grupos de 129 casos y 122 controles con distribución normal, analizándose los ojos seleccionados mediante un proceso de aleatorización automática.

De acuerdo con una prueba t (t-test para muestras independientes, asumiendo la homocedasticidad de las dos muestras con el apoyo de la prueba de Levene), casos y controles (controles menos casos) diferían en las zonas I (17.93 μm ; IC 95%: 8.17-27.69), V (25.52 μm ; IC 95%: 13.43-37.61) y VI (31.78 μm ; IC 95%: 16.99-46.58) del Modelo A.

El análisis de regresión lineal multivariable realizado para establecer la influencia de las distintas variables derivadas de la segmentación corneal de cada modelo sobre cada uno de los tres sistemas de tonometría, reveló que las medidas de la TAG en la muestra de controles estaban condicionadas por el GCC (B = 0.043; IC 95%: 0.017-0.07) y el grosor de la zona III del Modelo A (B = -0.045; IC 95%: -0.069- - 0.022). Para la muestra de casos afectados con GPAA, la TAG se vio afectada también por el GCC (B = 0.025; IC 95%: 0.009-0.041) y el espesor de la zona III del Modelo A (B = -0.033; IC 95%: -0.058 - -0.015). La TCD fue únicamente afectada por el grosor medio de la zona IV del Modelo A (en controles: B = -0.029; IC 95%: -0.045- -0.012 y en casos: B = -0.012; IC 95%: -0.26- -0.004).

La TR se vio únicamente afectada por el GCC en ambas muestras (en controles: B = 0.089; IC 95%: 0.045-0.103 y en casos: B = 0.081; IC 95%: 0.039-0.988).

El modelo de regresión logística constituido para dar respuesta a las diferencias existentes entre voluntarios sanos y pacientes afectados de GPAA en los grosores medios de las zonas generadas en la segmentación corneal de cada modelo, puso de manifiesto que el Modelo A es el que mayor capacidad discriminante ejerce entre casos y controles, con una sensibilidad del 68.8% y una especificidad del 67.2%; siendo el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC de 0.716 (IC 95%: 0.64-0.771).

Conclusiones:

1. Las medidas de la TAG están influenciadas además de por el GCC, por el grosor medio de la zona III del Modelo A, pero en un sentido inverso ya que, mientras que a mayor GCC, se tiende a sobreestimar la presión intraocular (PIO), un mayor grosor en la zona III tiende a producir subestimación de dichos valores de PIO. Esto ocurre tanto en casos como en controles.
2. La TCD es independiente de los parámetros corneales estudiados con excepción del grosor medio de la zona IV del Modelo A, y de la misma forma que la TAG, a mayor grosor de la zona IV se tiende a la subestimación de los valores de PIO. Esto ocurre tanto en casos como controles.
3. La TR está influenciada únicamente por el GCC de manera lineal, en ambas muestras.
4. Mostraron capacidad discriminante entre pacientes afectados de GPAA y controles sanos el grosor medio de la cornea y el grosor medio de las zonas de segmentación A_III, A_IV, A_V y A_VI del Modelo A. Además también la media del grosor corneal y los grosores medios de las zonas de segmentación B_IV, B_VI, B_VIII y B_X del Modelo B. Del mismo modo, los grosores de la zona de segmentación C_V y C_VI del Modelo C y la media del grosor corneal y los grosores de la zona de segmentación D_II y D_IV del Modelo D. Sin embargo, el sentido de esta capacidad no es homogéneo para cada variable, destacando entre todas las variables predichas, que a mayor grosor medio total del Modelo A es más probable estar sano mientras que a mayor grosor medio en

las zonas de segmentación A_III, A_IV, A_V y A_VI del Modelo A es más frecuente padecer GPAA. Asimismo, a mayor grosor medio total del Modelo B es más probable padecer GPAA, si bien a mayor grosor medio en las zonas de segmentación B_IV, B_VI, B_VIII y B_X del Modelo B es más previsible estar sano. En cuanto al Modelo C, a mayor grosor medio de la zona C_V es más probable estar sano y a mayor grosor medio en la zona C_VI, tener GPAA. Por último, en el Modelo D se observó que a mayor grosor medio total es más habitual estar sano, mientras que a mayor grosor medio en las zonas D_II y D_IV mayor riesgo de padecer GPAA.

5. El modelo de segmentación corneal propuesto evidencia su utilidad para estudiar el efecto en las medidas de la TAG, TCD y TR, así como para comparar a controles sanos y pacientes afectados de GPAA, pudiendo ser considerado una variable de interés en la práctica clínica.

En resumen, nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia del grosor corneal de regiones diferentes al punto central en la discriminación entre controles sanos y pacientes con GPAA así como en las medidas de la PIO con diferentes tonómetros.

SUMMARY

Introduction:

Given the current controversy over the role of corneal thickness, not only at the central level but also in the corneal periphery, and its influence on tonometry measurements, it is plausible to inquire how might affect the different areas of peripheral corneal segmentation into the tonometry values measured with the tonometers most commonly used in the clinical practice, such as Goldmann applanation tonometry (GAT), dynamic contour tonometer (DCT) or rebound tonometry (RT). Moreover, to recognize whether there are characteristic patterns that could help to discriminate between patients with primary open-angle glaucoma (POAG) or healthy subjects.

Goals:

The main goals of this work was to build 5 models of circular segmentation adapted to the contour shape of the cornea, in a sample of healthy subjects and patients with POAG in order to determine:

1. The central corneal thickness (CCT) determined by ultrasonic pachymetry, the average thickness of the entire cornea and the average thickness of the corneal regions generated in the segmentation and its influence on GAT, DCT and RT.
2. The differences between the average thickness of the areas generated in the segmentation of healthy controls and patients with POAG.

Material and methods:

The study sample included patients with POAG and healthy volunteers (cases and controls, respectively). The segmentation of the cornea was performed by the pachymetric maps of the Pentacam. We decided that the corneal segmentation would be based on 5 different models, and the shape of each model would follow an ellipsoid centered at the corneal apex, which incorporate concentric circles to the aforementioned annular regions, in order to continue the geometric contour of the cornea as far as the limbus of each subject.

A software that calculates the contour of the cornea as a function of the radius measured from the apex to each pixel of the corneal contour, was created for the segmentation process; considering that in orientations that do not correspond to any pixel in the corneal contour, the corneal radius is obtained by linear interpolation of the data available from the nearest pixel. The software then generates the central circumference with a certain diameter, and the rest of the cornea is segmented into as many rings as the researcher determines. Although the diameter of each ring is not constant around the circumference as a result of the irregular contour of the cornea, the software remains constant the diameter of each ring in the circumferential direction of the cornea of each subject.

In all models, the central circular area was designed as I and the concentric corneal rings were referred with Roman sequential numbers from the center to the most apical.

Thus, the first model (Model A) was designed so that zone I had a diameter of 1 mm and the rest of the cornea was divided into five rings (A_I to A_VI areas); Model B had a central ring of 0.25 mm diameter and the rest of the corneal rings were distributed in 9 rings (B_I to B_X areas); Model C had a central diameter of 0.75 mm and 6 concentric

rings (C_I to C_VII areas); Model D had a central ring of 1.25 mm and 3 concentric rings (zones D_I to D_IV); and finally the Model E with a central ring of 1.5 mm diameter and two concentric rings (zones E_I to E_III).

To answer our first objective, different models of multivariate linear regression (one for each sample group, for each tonometry system and for each model of corneal segmentation) were executed, being the dependent variable the GAT, DCT or RT, and the predictor variables, the CCT determined by ultrasonic pachymetry, the average thickness of the entire cornea and the average thickness of the corneal regions generated in the segmentation of each model.

To answer our second objective, five models of multivariable logistic regression (one for each model) were constructed, being the dependent variable to belong to the group of POAG (cases) or healthy volunteers (controls) and the independent or predictor variable, the same as described for the linear regression.

Results:

As mentioned previously, a segmentation of the cornea is established in different regions centered at the corneal apex in order to build five different models (A-E), which follow the geometry of the corneal contour of each subject and which differ in the size of the initial and concentric rings.

We include two groups of 129 cases and 122 controls with a normal distribution, analyzing the eyes selected by a process of automatic randomization.

According to a t-test (t-test for independent samples, assuming homoscedasticity of the two samples with the support of the Levene test), cases and controls (controls minus

cases) were different in zones I (17.93 μm ; 95% CI: 8.17 - 27.69), V (25.52 μm ; 95% CI: 13.43 - 37.61) and VI (31.78 μm ; 95% CI: 16.99 - 46.58) of Model A.

The analysis of multivariable linear regression performed to establish the influence of the different variables derived from corneal segmentation of each pattern on each of the three tonometry systems, revealed that the measurements of GAT in the control sample were conditioned by the CCT ($B = 0.043$; 95% CI: 0.017 - 0.07) and the thickness of the zone III of Model A ($B = -0.045$, 95% CI: -0.069 - 0.022). For the POAG sample, the GAT was also affected by the GCC ($B = 0.025$, 95% CI: 0.009 - 0.041) and the thickness of the zone III of Model A ($B = -0.033$, 95% CI: -0.058 - -0.015). DCT was only affected by the average thickness of area IV of Model A (controls: $B = -0.029$, 95% CI: -0.012 - -0.045, and cases: $B = -0.012$, 95% CI: -0.004 - -0.26). The RT was only affected by the CCT in both samples (controls: $B = 0.089$, 95% CI: 0.045 - 0.103 and cases: $B = 0.081$, 95% CI: 0.039 - 0.988).

The logistic regression model was established to evidence the differences between healthy volunteers and patients with POAG in the thickness of the zones generated in the corneal segmentation of each model, and it showed that Model A has the most discriminating capacity between cases and controls with a sensitivity of 68.8% and a specificity of 67.2%. The area under the curve (AUC) of the ROC curve is 0.716 (95% CI: 0.64 - 0.771).

Conclusions:

1. GAT measurements are influenced by the CCT, and in addition by the average thickness of zone III of Model A, but inversely, while a greater CCT tends to

overestimate the intraocular pressure (IOP), a greater thickness in zone III tends to underestimate IOP. This happens both in cases and controls.

2. DCT is independent of all corneal parameters studied except than the average thickness of IV Model A, and in the same way as in GAT, a greater thickness of zone IV, tends to underestimation of IOP values. This happens both in cases and controls.

3. RT is influenced only by the CCT linearly in both samples.

4. Mean thickness of the entire cornea and mean thickness of the zones A_III, A_IV, A_V and A_VI of Model A showed discriminating capacity between POAG patients and healthy controls. Also the mean corneal thickness and mean thickness of the zones B_IV, B_VI, B_VIII and B_X of Model B. Similarly, the mean thickness of the zones C_V and C_VI of Model C and, the mean corneal thickness and mean thickness of the zones D_II and D_IV of Model D. However, this capability is not homogeneous for each variable, emphasizing among all variables predicted that the greater total average thickness in Model A, greater possibility to be healthy, while the greater average thickness in A_III, A_IV, A_V and A_VI zones in Model A, is more common to suffer from POAG. Also, while higher average thickness of Model B is more likely to suffer from POAG, although a greater average thickness in areas B_IV, B_VI, B_VIII and B_X, greater possibility to be healthy. As regard for Model C, the higher the average thickness of C_V area is more likely to be healthy, and the greater average thickness in C_VI area, to have POAG. Finally in Model D was observed that, the higher mean corneal thickness is more common to be healthy, while higher mean thickness in D_II and D_IV areas greater risk to suffer from POAG.

5. The proposed corneal segmentation model, appears to be useful in the study of the effect of peripheral corneal thickness on measurements of GAT, DCT and RT, as well as to compare the differences between healthy controls and patients with POAG, and could be considered of interest in clinical practice.

In summary, our results highlight the importance of the peripheral corneal thickness in the discrimination between healthy controls and patients with POAG, as well as in the IOP measurements obtained with different tonometers.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis que hemos planteado en este trabajo es la siguiente:

1º El grosor corneal no central puede influir en las medidas de tonometría mediante TAG, TCD y TR.

2º Asimismo, el grosor corneal no central puede ser capaz de discriminar entre sujetos sanos y enfermos con GPAA, constituyéndose como un parámetro de elevada rentabilidad diagnóstica en la práctica clínica.

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS PRINCIPALES

El objetivo principal de este trabajo es determinar la capacidad de un modelo de segmentación corneal para discriminar entre sujetos sanos y pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, y estudiar la influencia del grosor corneal no central en las medidas de la TAG, TCD y TR. De esta forma, con dicho modelo, se pretende determinar, en sujetos sanos y pacientes con GPAA:

- El grosor corneal central determinado mediante paquimetría ultrasónica, el grosor medio de toda la córnea, el grosor medio de las regiones corneales generadas en la segmentación, y su posible influencia sobre las medidas de la TAG, la TCD y la TR.
- Las diferencias existentes, entre los grosores medios de las zonas generadas en la segmentación de controles y pacientes afectados de GPAA.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar el grado de concordancia en la medida de la PIO mediante TAG, TCD y TR.
- Determinar la distribución de la TAG, TCD y TR.
- Describir la distribución de las nuevas variables creadas (generadas en la segmentación corneal) y la de su influencia en la tonometría mediante TAG, TCD y TR.

JUSTIFICACIÓN DE TRABAJO

La importancia del GCC en el ámbito del glaucoma es evidente, no solamente como factor de confusión en la medida de la PIO realizada con distintos tonómetros, sino además, como factor de riesgo independiente en el desarrollo y progresión de dicha enfermedad. La dependencia existente de la TAG en el grosor corneal, ha puesto de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevos sistemas de medición más independientes de dicha característica.

Por otro lado, la imprecisión por parte del examinador que realiza la medición del GCC al ubicar el centro de la córnea, nos hace preguntarnos cómo influyen las diferentes zonas corneales, distintas de la central, sobre dichas medidas realizadas con la TAG, así como de otros tonómetros tales como el de contorno dinámico y de rebote, tanto en sujetos sanos como en pacientes con GPAA.

Es importante conocer de qué forma intervienen las distintas áreas corneales en las mediciones realizadas con los diferentes sistemas de tonometría de los que disponemos en la práctica clínica, por ello cualquier método que ayude a entender más profundamente esa relación podría conducirnos a una mejoría en la precisión diagnóstica del glaucoma.

En este estudio, hemos examinado la influencia del grosor medio de diferentes zonas corneales en la TAG, TCD o TR, a través de una segmentación de la córnea en dichas regiones, y además hemos analizamos si las diferencias existentes en el GCC de controles sanos o pacientes con GPAA, son extensibles al grosor medio de las zonas corneales derivadas de la segmentación realizada.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. PATOLOGÍA DEL GLAUCOMA

1.1 DEFINICIÓN DE GLAUCOMA

El término “glaucoma” (del griego γλαυκος, glaukos, que significa gris o azul grisáceo) fue empleado clásicamente por los antiguos griegos para designar un conjunto de procesos heterogéneos y poco definidos, que conducían a la ceguera al adquirir la córnea esta tonalidad, debido a aumentos de la PIO de manera continuada, y de etiología muy diversa¹.

La fisiopatología y el tratamiento, tanto médico como quirúrgico de esta enfermedad han constituido históricamente un reto difícil de superar, no siendo hasta el siglo XIX cuando von Graeffe sienta las bases para definir las primeras clasificaciones del glaucoma, así como su etiología, fisiología y patogenia.

Sin embargo, en los últimos años se han logrado avances que han hecho posible tener un mejor conocimiento y manejo de esta afección, mejorándose su pronóstico, su evolución y profundizándose en el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos.

Actualmente, el término glaucoma incluye un amplio espectro de enfermedades que en ocasiones conllevan diferente presentación clínica, patogénesis y tratamiento. Además, según la escuela de donde provenga su definición, se pondrá mayor énfasis en el nervio óptico y la pérdida de campo visual (escuela anglosajona) o en el control de la presión intraocular elevada (escuela de Europa continental y América Latina).

En la actualidad, la explicación más aceptada de glaucoma se entiende como una neuropatía óptica, crónica y multifactorial, caracterizada por una excavación progresiva

de la cabeza del nervio óptico (CNO) que evoluciona hacia una disminución visual por medio de una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina, produciendo cambios característicos estructurales y funcionales específicos a nivel del nervio óptico, de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y del campo visual. Los defectos en el campo visual relativos al glaucoma son detectables cuando al menos el 40% de los axones de las células ganglionares se pierden o sufren un daño funcional². Estos cambios en el campo visual han sido reconocidos como una herramienta muy útil para identificar pacientes cuya rápida progresión hace necesario un inicio enérgico del tratamiento para ralentizar el avance de la enfermedad³.

La importancia de delimitar de manera precisa la PIO determinó la evolución de la tonometría, conduciendo al desarrollo en un primer momento de la tonometría digital en 1862, gracias a las aportaciones de Sir William Bowman, así como a un posterior desarrollo de prototipos de tonometría de indentación escleral ideados por Von Graeffe y Donders y otros prototipos de aplanación que permitirían a Goldmann, Perkins y Maurice desarrollar su tonómetro en la década de los cincuenta del siglo XX.

Aunque el aumento de la PIO es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, no es el único factor que justifica todos los casos de enfermedad glaucomatosa, lo que explicaría la aparición de lesiones a largo plazo en una proporción sustancial de individuos normotensivos, ya que no influye en la definición de la enfermedad.

Pese a esto, no se debe olvidar que la PIO elevada es la principal causa de glaucoma, y hasta la fecha constituye la diana sobre la que se centra la mayor parte de la estrategia terapéutica disponible. En relación a esto, se ha demostrado que reducir un 18% los valores de PIO basales resulta en una reducción de al menos el 40% en la tasa de empeoramiento del estadio del glaucoma en 5 años⁴.

Por otro lado, dentro de los glaucomas, la forma más frecuente de esta enfermedad la constituye el GPAA.

Por el contrario, los otros tipos de glaucoma, entre los que se encuentran los glaucomas secundarios y el glaucoma de ángulo cerrado (GAC), se definen por la presencia de una elevación de la PIO, junto con unas características específicas propias de cada tipo de glaucoma.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA

El glaucoma representa un importante problema de salud pública, siendo la segunda causa de ceguera en los países desarrollados, y la tercera a nivel mundial, por detrás de las cataratas y la oncocercosis. La enfermedad es con frecuencia asintomática en estadios precoces, por lo que más de tres cuartas partes de los pacientes no están diagnosticados⁵. Se estima que la prevalencia del GPAA entre los caucásicos supone un 2% de la población, pudiendo alcanzar un 3% en los pacientes mayores de 70 años, mientras que la incidencia de la misma es de 2,4 millones de personas/año, siendo responsable del 15% de los casos de ceguera en el mundo^{6,7}.

Alrededor de 2,25 millones de personas mayores de 45 años en Estados Unidos sufren esta patología, desconociendo la mitad de ellos el hecho de padecer la enfermedad a pesar de presentar pérdidas demostrables en el campo visual. En el mismo país, se estima que el 8% de los adultos por encima de los 40 años tienen hipertensión ocular⁸. Además, se prevé que en el año 2020 habrá unos 11,2 millones de personas ciegas bilaterales en el mundo a causa del GPAA^{9,10}.

Sin embargo, todavía es el glaucoma de ángulo cerrado el que causa una mayor proporción de ceguera a nivel mundial¹¹.

Actualmente se ha evaluado que el número de personas afectadas por glaucoma en todo el mundo es de 61 millones, cifra que se estima que aumente hasta los 79,6 millones en el año 2020^{12, 13, 14}. De ellas, el 74% sufrirán GPAA¹² y los distintos estudios epidemiológicos han demostrado que su distribución por razas y género sigue sin ser homogénea, siendo el GPAA la causa más frecuente de ceguera irreversible en la población africana, mientras que el GAC se manifiesta de forma más frecuente en mujeres y personas de origen asiático. En Estados Unidos, la prevalencia del GPAA en americanos de origen africano es 4 o 5 veces mayor que en americanos europeos¹⁴. La estimación de la incidencia de la enfermedad puede ser calculada usando modelos matemáticos. Basado en dichos modelos, se ha descrito que en Estados Unidos la probabilidad acumulada de producirse GPAA en personas blancas es del 4,2% y en pacientes negros del 10,3%¹⁴.

Recientes estudios han estimado que el 60% de los casos de glaucoma en el mundo acontecen en pacientes asiáticos, encontrándose una especial predilección por la población malasia, quizá debido a la mayor predisposición de esta raza a acudir a controles oftalmológicos¹³.

Otras fuentes estiman que entre los años 2010 a 2020, el cambio más remarcable en cuanto a la extensión del glaucoma a nivel mundial será su notable incremento en la población india, sobrepasando en la próxima década a la población adolecida en Europa. Igualmente, seis millones más de chinos padecerán la enfermedad³.

Además, las mujeres se ven más afectadas que los hombres, debido a la mayor prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino y a su mayor longevidad³. El 55% de

la población aquejada de GPAA es femenina, el 70% lo es en casos de GAC y a nivel global, el 59%¹¹.

Los datos para el 2040 no son mucho más alentadores, puesto que se prevé que el número de personas afectadas por el glaucoma en el mundo ascienda a 111,8 millones en dicho año, afectando de manera desproporcionada a individuos africanos y asiáticos¹⁰. Estas estimaciones deberían poner en marcha planes de mejoras en los programas de screening que afectan a la salud pública mundial.

El GPAA tiene un marcado componente hereditario y su frecuencia de aparición aumenta con la edad, acaeciendo la mayoría de los casos de diagnóstico durante una exploración oftalmológica rutinaria. Por ello, no cabe duda de la importancia e impacto económico que supone esta enfermedad. Además, recientes estudios han definido el glaucoma junto con la patología uveítica como la subespecialidad que más visitas de seguimiento requiere en la consulta oftalmológica, lo que concierne directamente a nuestro sistema sanitario¹⁵. El consumo de los recursos médicos en el estudio y tratamiento de la enfermedad, así como el riesgo potencial de producir ceguera en una parte de la sociedad activa que conlleva el glaucoma, hacen postular que cuanto más progresa la severidad de la enfermedad glaucomatosa, más esfuerzos deben hacerse por parte de los oftalmólogos para frenarla, y de los pacientes para ser conscientes de las consecuencias.

1.3 FACTORES DE RIESGO DEL GPAA

Debido a que la mayoría de los diferentes tipos de glaucoma son asintomáticos en las etapas iniciales, no detectándose en muchos casos hasta que existe una extensa pérdida en el campo visual, resulta de suma importancia identificar los factores de riesgo asociados a la enfermedad¹⁶. Clásicamente se han definido diferentes factores de riesgo asociados a la aparición de GPAA, pero sin duda y según ensayos clínicos randomizados como el Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) y el European Glaucoma Prevention Study (EGPS), la elevación de la PIO sigue siendo el mayor factor predisponente y el único sobre el que podemos actuar directamente^{17, 18}.

La elevación de la PIO se produce habitualmente por una resistencia de la salida del humor acuoso, lo cual reduce el flujo sanguíneo ocular e incrementa la apoptosis celular, el stress oxidativo y la expresión de citokinas^{5, 9}. La afectación en la morfología del nervio óptico así como en el campo visual, depende del nivel de resistencia al daño que presenten los axones del nervio óptico. Si bien no hay un valor de PIO seguro que garantice la falta de progresión de GPAA, se ha señalado que la reducción de la PIO ejerce un efecto beneficioso al disminuir la aparición de nuevos casos o al enlentecer o detener la progresión de los ya existentes¹⁹.

Las fluctuaciones de PIO tanto en el ciclo circadiano como las existentes a medio y largo plazo han sido también ampliamente estudiadas y se ha establecido su papel como factor de riesgo independiente para la progresión del GPAA. También los cambios posturales podrían alterar la PIO, particularmente la PIO nocturna. Se sabe que un cambio postural desde la posición de sentado a la de tumbado incrementa la PIO⁴. Esto es secundario a un aumento en la presión venosa episcleral, y puede incrementar

la tensión tanto como 1 mmHg por cada 1 mmHg que se eleve dicha presión venosa episcleral⁴.

Otro de los factores de riesgo sobre los que existe un consenso casi total, es la edad avanzada, observándose un importante aumento en la frecuencia de la enfermedad en sujetos por encima de los 55 años²⁰, así como un riesgo de aparición del 1% anual en edades tardías de la vida²¹. El Framingham eye Study indicaba que en individuos por encima de los 65 años el glaucoma era cuatro veces más prevalente que en aquellos por debajo de dicha edad²².

Diversos factores como los cambios relacionados con la edad en la autoregulación del flujo sanguíneo aportado al nervio óptico, la mayor vulnerabilidad tisular en la CNO o la pérdida de función mitocondrial, juegan también un papel importante en esta asociación^{2, 23, 24}.

Además, la existencia de antecedentes familiares multiplica por nueve el riesgo de desarrollar la enfermedad según diversos estudios²⁵.

Como señalábamos en el apartado anterior, se sabe que existe mayor prevalencia de la enfermedad en la raza negra, en la que se ha observado aproximadamente entre tres o cuatro veces más de riesgo de desarrollar glaucoma, pero aunque se desconoce el mecanismo, es evidente que esta población presenta presiones intraoculares más elevadas, córneas más finas, papilas más grandes y con más fibras nerviosas, así como mayores excavaciones que podrían condicionar una mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso^{26, 27}.

El grosor corneal ha adquirido en los últimos años una gran significación dentro de los estudios y del manejo del paciente con glaucoma. Así pues, se sabe que los pacientes con córneas más finas tienen mayor riesgo de sufrir glaucoma independientemente de la relación con la PIO^{28, 29}, siendo además un factor de

confusión sobre los distintos sistemas de tonometría; por ello, a menor grosor corneal, se incrementa el riesgo de padecer glaucoma y de progresión en la enfermedad. Algunos autores han sugerido que los ojos con córneas más finas podrían tener propiedades biomecánicas estructurales particularmente susceptibles al riesgo de desarrollar neuropatía glaucomatosa²⁹.

Entre los factores de riesgo ocular, destacan además una elevada longitud axial como la sucedida en ojos con miopía, una excavación papilar asimétrica, la existencia de la enfermedad en el ojo contralateral, el aumento del radio excavación/papila, las hemorragias peripapilares así como una disminución en la presión de perfusión ocular³⁰.

Otros factores de riesgo a nivel sistémico que se han establecido para el desarrollo de GPAA, son las alteraciones de la presión de perfusión diastólica, la diabetes mellitus, la hiperlipemia, la obesidad, arterioesclerosis y un mayor índice de masa corporal, una ingesta pobre en antioxidantes, el consumo de alcohol y el tabaquismo así como algunos trastornos respiratorios³¹. El hábito tabáquico es bien sabido que induce una respuesta inflamatoria sistémica, lo cual podría explicar que diversos marcadores inflamatorios como la IL-6 o la IL-8, que aparecen en el curso de su consumo, se hayan visto asociados al GPAA².

El Blue Mountains Eye Study afirmó que existía una asociación significativa entre la presencia de diabetes mellitus y GPAA, y además, se ha observado que los estados de hiperglucemia pueden interrumpir la función de la malla trabecular ocasionando incrementos de PIO^{2, 32, 33}.

Además, recientemente se ha estudiado una mayor predisposición a la hipertensión ocular y al glaucoma en personas en tratamiento con hemodiálisis, debido al síndrome de desequilibrio osmolar. Este síndrome, que puede acompañarse de síntomas neurológicos, se cree que es producido por una disminución de la osmolaridad

del suero que hace que fluya líquido extracelular desde el compartimento sanguíneo hasta la cámara anterior del ojo y líquido cerebroespinal, lo que puede conllevar un aumento de la PIO y del edema cerebral, respectivamente^{34, 35}. Otros mecanismos de posible asociación entre pacientes con alteración de la filtración glomerular y glaucoma, son la presencia de una malla trabecular distorsionada en dichos sujetos, o una presión de perfusión disminuida durante la hemodiálisis que podría producir picos asintomáticos de tensión ocular de manera crónica^{36, 37}.

Asimismo, existen diversos fármacos cuyo uso prolongado puede incidir en la aparición de hipertensión ocular o glaucoma. Entre ellos se encuentran los corticoides, cuyo mecanismo de acción en pacientes respondedores parece ser un aumento del acúmulo de fibronectina y glicosaminoglicanos formando los característicos depósitos en forma de dedo en la malla trabecular³⁸⁻⁴⁰. Otros agentes con probada influencia en el aumento de PIO son los anestésicos como la ketamina o succinilcolina. Esta última es capaz de elevar de media unos 8 mmHg con la dosis estándar usada en las intubaciones. Aunque se han atribuido diversos mecanismos de acción a esta respuesta hipertensiva, se cree que la contracción tónica extramuscular, la deformación del globo con acortamiento axial y la dilatación vascular coroidea juegan un papel fundamental^{41, 42}.

A continuación se detallan brevemente otros fármacos con capacidad para inducir hipertensión ocular o glaucoma y cuyo uso debiera estar monitorizado por un especialista³⁸:

- Parasimpaticolíticos
- Anticolinérgicos
- Adrenérgicos
- Antidepresivos

- Parasimpaticomiméticos
- Agentes antineoplásicos
- Antipsicóticos
- Antiparkinsonianos
- Antagonistas de los receptores H1 y H2
- Toxina botulínica
- Anticoagulantes
- Aceite de silicona

Si bien cada vez se realiza un diagnóstico más precoz del glaucoma en los países occidentales, todavía asistimos a la presencia de una tasa elevada de glaucomas no diagnosticados, entre cuyos factores de riesgo particulares se encuentran la falta de asistencia a las revisiones anuales oftalmológicas o una atención ocular realizada únicamente por optometristas, una edad del paciente más joven o el sexo masculino, ya que es bien sabido que las mujeres son más proactivas a realizar sus correspondientes revisiones periódicas¹³.

Por otro lado, se ha visto que los individuos de clase ocupacional más baja poseen una mayor predisposición a padecer glaucomas avanzados, ya que se ha asociado a comportamientos menos sanos, como un menor tiempo dedicado al ejercicio, mayor propensión a la obesidad, hábito tabáquico, y dieta pobre en frutas y verduras²⁹.

Teoría mecánica	Incrementos de PIO comprimen las estructuras de la CNO, alterando el transporte axoplásmico dentro de las fibras nerviosas. Esto conlleva la muerte de las células ganglionares y sus axones, resultando en un adelgazamiento del anillo neuroretiniano e incrementando la excavación del nervio óptico (‘cupping’)
Teoría vascular	Existe un aporte sanguíneo insuficiente por causas que reducen la presión de perfusión sanguínea ocular, como un incremento de presión sistémica sanguínea o el vasoespasmo

Tabla 1. Las dos principales teorías propuestas sobre el inicio del GPAA²

1.4 GENÉTICA DEL GLAUCOMA

A diferencia de lo que ocurre en el glaucoma congénito o en el glaucoma primario juvenil, el GPAA en adultos difícilmente sigue patrones de herencia mendeliana, aunque existe un componente hereditario claro⁴³⁻⁴⁵. Sin embargo, hay evidencias suficientes para afirmar que la carga genética y hereditaria en este tipo de glaucoma, además de la influencia de los factores ambientales exógenos, tiene un papel importante en su desarrollo⁴³.

El gen GLC1A fue el primero en identificarse como asociado al GPAA. Está ubicado en el cromosoma 1 y su mutación se ha descrito que aparece aproximadamente en el 3% de los casos de GPAA. Este gen codifica la proteína miocilina⁴³.

Recientemente, estudios de asociación genética han revelado que el GPAA puede estar producido por mutaciones heterocigotas en el gen MYOC, OPTN o WDR36^{46, 47, 48}.

Además, debido a la gran variabilidad en la expresión genética, mutaciones autosómicas recesivas en el gen CYP1B1, clásicamente asociado a la etiología del glaucoma congénito en poblaciones consanguíneas, pueden producir en ocasiones también GPAA⁴³.

En cuanto a otros tipos de glaucoma, se han identificado otros dos loci en los cromosomas 2 y 10 respectivamente (GLC1B y GLC1E), produciendo este último mutaciones en el gen que codifica la optineurina, que se encontraron asociadas a la producción de glaucoma normotensivo⁴⁵. Además, recientemente se ha sabido que las mutaciones en la optineurina se han relacionado con casos de esclerosis lateral amiotrófica, por lo que todo paciente con un glaucoma asociado a la mutación de esta proteína deberían ser sometidos a una exploración neurológica precoz^{43, 49, 50}.

En cuanto a la genética del síndrome pseudoexfoliativo se han señalado como locus susceptibles de su aparición el LOXL1 o gen lisil oxidasa-like y más recientemente el CACNA1A^{51, 52, 53}.

Uno de los últimos hallazgos sobre la genética en el GPAA, ha sido el descubrimiento en 2009 de una mutación heterocigota en el gen que codifica la neurotrofina, el NTF4, sobre un pequeño porcentaje de pacientes de una cohorte alemana^{9, 54}.

Además, se ha visto que hay genes implicados en la regulación de la PIO, como el GAS7 y el TMC01, que se expresan en tejidos oculares y estructuras que regulan la dinámica del humor acuoso y la patofisiología de la neuropatía glaucomatosa, como la malla trabecular, la lámina cribosa o el nervio óptico⁵⁵.

1.5 DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO

La PIO está determinada por la tasa de secreción y la tasa de drenaje del humor acuoso, el cual está producido en los procesos ciliares fluyendo desde la cámara posterior a la cámara anterior a través de la pupila. Así pues, existen tres factores directamente relacionados con la fisiopatogenia de la PIO y que determinan posibles aumentos de la misma, como son:

- La velocidad de producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar.
- La resistencia al drenaje del humor acuoso a través del sistema malla trabecular-canal de Schlemm; se cree que dicha resistencia se localiza concretamente en la malla yuxtacanalicular.
- El nivel de la presión venosa episcleral.

La formación de humor acuoso es un proceso biológico sujeto a fluctuaciones circadianas, resultando máximo por la mañana y mínimo en las primeras horas del sueño y se ve mermado con la edad, al igual que la facilidad de drenaje. En condiciones normales se forma a una velocidad de 2-2,5 $\mu\text{L}/\text{min}$, recambiándose la totalidad del volumen a una velocidad del 1% por minuto⁵⁶.

Como hemos descrito previamente, el humor acuoso se produce en los procesos ciliares mediante dos pasos, la formación de un filtrado de plasma en el estroma del cuerpo ciliar en cada uno de los aproximadamente 80 procesos ciliares de los que dispone un sujeto sano, y a través de la formación de dicho humor acuoso a partir de este filtrado por medio de la barrera hematoacuosa⁵⁶.

La secreción del humor acuoso a la cámara posterior se lleva a cabo a través de tres mecanismos, secreción activa, ultrafiltración y difusión simple.

1.6 PRESIÓN INTRAOCULAR

Goldmann definió la PIO en la ecuación que lleva su nombre caracterizada como:

$$P_o = (F/C) + P_v$$

En la cual: P_o es la PIO expresada en mmHg.

F es la tasa de formación de humor acuoso expresada en $\mu\text{L}/\text{min}$.

C es la facilidad de drenaje del acuoso expresada en $(\mu\text{L}/\text{min})/\text{mmHg}$.

P_v es la presión venosa en las venas episclerales expresada en mmHg.

Según los datos recogidos en grandes estudios epidemiológicos, la distribución de la PIO en la población general tiene un rango de oscilación entre 11 y 21 mmHg. Además, estudios en poblaciones occidentales afirman que la PIO media es de 16 mmHg, con un rango de desviación de 3 mmHg. Aunque no hay un punto absoluto de corte, 21 mmHg se ha considerado clásicamente el valor límite superior, por encima del cual, se podrían separar las presiones normales de las alteradas, y definir así que

pacientes requerirían terapia hipotensora. Sin embargo, este punto de corte como único método diagnóstico apenas alcanza una sensibilidad del 50%^{57, 58}.

No obstante, esta clasificación no tiene en cuenta aquellos pacientes con rangos tensionales dentro de los límites de la normalidad y lesiones susceptibles de enfermedad glaucomatosa, ya que la aparición de éstas no depende exclusivamente de un valor absoluto de PIO por encima de lo normal. Como decíamos, actualmente hay consenso en determinar que para el conjunto de la población no existe un nivel absoluto de PIO por debajo del cual pueda considerarse normal y por encima del cual pueda considerarse elevada. No obstante, la elevación de la PIO sigue considerándose por los expertos un factor de riesgo de primer orden para la aparición de la enfermedad^{59, 60}.

Se sabe que los valores de PIO se ven influidos por diversos factores que hacen que pueda variar, como son el momento del día, la respiración, los cambios posturales, el latido cardiaco, la presión arterial, el ejercicio físico, la ingesta de líquidos y medicaciones sistémicas y tópicas, entre otros⁶¹. El rango medio de fluctuación diurna de la PIO en individuos normales es de 2 a 6 mmHg, con una tendencia defendida clásicamente a ser más alta por la mañana y más baja después del mediodía y por la tarde^{61, 62}, aunque recientes estudios han señalado que en ocasiones no existe un patrón reproducible⁴. Sin embargo, dicha variación es mayor en los pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. Una variación en un periodo de 24 horas de más de 10 mmHg es altamente sospechosa de padecer una afectación por glaucoma⁴. El patrón circadiano más usual es un cenit en la madrugada y un nadir en las primeras horas del sueño, siendo la PIO menor en la fase REM que en las restantes fases del sueño. Este patrón suele estar alterado en pacientes afectos de glaucoma siendo habitual que la acrófase de la PIO se produzca por la tarde o noche y el nadir, por la mañana^{63, 64, 65}.

En lo que existe un claro consenso a lo largo de la literatura, es que cuanto más daño se haya producido en el nervio óptico, mayor disminución en los valores de PIO será requerida^{4, 66, 67}.

1.7 FACTORES DE CONFUSIÓN EN LAS MEDIDAS DE LA PIO

Como hemos descrito previamente, se sabe que el glaucoma es una patología multifactorial en la que existen diferentes factores de riesgo que pueden influir en las medidas de la PIO, entre las que se encuentran:

- Edad: ha sido ampliamente especificado que existe una correlación positiva entre la edad y la PIO. El estudio sobre la hipertensión ocular (OHTS), mostró que la edad es uno de los factores a tener en cuenta en la conversión de hipertensión ocular a glaucoma^{17, 68, 69}.
- Sexo: aunque existen datos contradictorios, algunos estudios defienden que las mujeres tienen mayores niveles de PIO especialmente a partir de los 40 años^{14, 70, 71}.
- Variaciones diurnas sujetas al ciclo circadiano previamente descritas^{63, 64, 65}.
- Variaciones cardiovasculares: diversos estudios han mostrado que existe cierta correlación entre PIO y presión arterial^{27, 72, 73}. Grandes cambios en presión arterial se acompañan de pequeños cambios en la PIO.
- Ejercicio: ejercicios de gran intensidad como los levantamientos de pesas han sido descritos como responsables de producir una elevación significativa de la PIO, probablemente debida al incremento de la presión intracraneal⁷³.

Además, existen una gran variedad de factores que pueden actuar como fuentes de error y producir sesgos en las medidas de tonometría. El hecho de conocerlos es importante para no sobre o infraestimar valores en la PIO y como consecuencia, tratar

de enfermedad glaucomatosa a pacientes sin padecerlo. Algunos de los factores de confusión más frecuentes en la práctica clínica diaria son:

- Cierre forzado de los ojos
- Aguantar la respiración o maniobra de Valsalva
- Presión sobre el globo ocular
- Fuerza de los músculos extraoculares sobre un globo ocular con restricción de movimiento
- Cuello de la camisa o corbata apretados
- Obesidad o esfuerzos para llegar a la lámpara de hendidura
- Tonómetro mal calibrado
- Cantidad excesiva o insuficiente de fluoresceína
- Astigmatismo corneal elevado
- Espesor corneal central mayor o menor de lo normal
- Propiedades biomecánicas de la córnea
- Cicatrización corneal o queratopatía en banda
- Irregularidad corneal
- Errores técnicos

Es importante señalar que el papel del espesor corneal central es doble, ya que por un lado puede actuar como factor de confusión al modificar las lecturas de los tonómetros, y por otro es un factor de riesgo en tanto que GCC bajos pueden asociarse a glaucoma. Numerosos estudios han confirmado que el GCC es una de las principales fuentes de error especialmente en la TAG^{17, 74, 75, 76}. Así pues, algunos pacientes con

PIO determinada mediante TAG dentro de los rangos de la normalidad pueden desarrollar glaucoma, mientras que otros pacientes con PIOs altas no manifiestan la enfermedad, además del hallazgo de una diferencia significativa en los valores de GCC de los pacientes con glaucoma normotensivo e hipertensivo^{63, 64, 74-78}. En estos casos concretos, se ha estudiado que por ejemplo en los casos con hipertensión ocular los pacientes poseen córneas más gruesas, mientras que en los glaucomas normotensionales disponen de córneas más finas, lo que nos lleva a sospechar una posible influencia del espesor corneal central en la precisión de cada tonómetro y, además, en la clasificación del diagnóstico⁷⁹.

1.8 GENERALIDADES EN TONOMETRÍA

La medida de la PIO de manera consistente y confiable resulta fundamental para el diagnóstico y manejo del glaucoma. Los términos 'precisión' y 'exactitud' no son iguales, aunque a menudo se usan de forma intercambiable. En el contexto de la tonometría, precisión refleja si las medidas tonométricas se aproximan a la PIO real, mientras que exactitud se refiere a la consistencia y repetibilidad de los valores en las mediciones⁸⁰.

La TAG es el método más extendido y, actualmente es considerado el *gold standard*. Basado en el principio de Imbert-Fick, traduce la fuerza necesaria para aplanar la córnea y aportar un valor de PIO^{65, 81-85}, aunque sus medidas están condicionadas por varias características morfométricas como el grosor corneal central como principal limitación, lo que ha conducido al desarrollo de nuevos sistemas de tonometría independientes de estas variables, entre los que destacan la TCD, la tonometría de rebote o el analizador de respuesta ocular⁸⁶.

Aparte del TAG, este trabajo versa sobre otros dos sistemas de tonometría, a saber el TCD y el tonómetro de rebote, por lo que aunque los describiremos más adelante en profundidad, los resumimos ahora brevemente. El TCD o tonómetro de Pascal, posee un terminal con una superficie cóncava, que se adapta perfectamente al contorno corneal sin ejercer ningún tipo de aplanación^{87, 88}. El tonómetro de rebote se basa en la fuerza con la que rebota una sonda cuando se lanza contra el centro de la córnea con una determinada fuerza, detectándose la deceleración causada que aporta un valor de PIO^{86, 89-91}.

El analizador de respuesta ocular es en realidad un tonómetro de aire que, analizando la deformación de la córnea así como la recuperación a su forma original en diferentes velocidades, introduce dos parámetros nuevos, la histéresis y el factor de resistencia corneal, que determinan las propiedades biomecánicas de la córnea y en función de las cuales se calcula la PIO^{90, 92-94}. Este mecanismo se basa en el hecho de que la cornea no es una estructura perfectamente elástica o un resorte, si no que se comporta como un sistema de amortiguación viscoso⁸⁰. Diferentes estudios han demostrado además, que la histéresis corneal se ve poco influenciada con el GCC^{90, 92-94}.

Otros sistemas de tonometría menos utilizados pero clásicamente descritos dentro de la práctica clínica son el tonopén, el pneumotonómetro, el tonómetro de aire, los tonómetros transpalpebrales o el tonómetro de Schiøtz.

El tonopén es un tonómetro de indentación basado en el principio de Mackay-Marg que requiere una menor superficie de apoyo corneal, es extremadamente fácil de usar y se ha revelado especialmente útil en pacientes poco colaboradores o con córneas conjuntivalizadas, cicatriciales o ectásicas^{63, 95, 96}. No obstante, el aparato está diseñado para realizar las mediciones en el eje central corneal, por lo que si en córneas alteradas ha de hacerse en zonas más periféricas los resultados de las medidas podrían tener sesgos⁹⁵. El tonómetro neumático o pneumotonómetro presenta un sensor de PIO consistente en una cámara de aire recubierta de una membrana de silástico; las variaciones en el volumen de esta cámara al aplanar la córnea se traducen en PIO^{63, 97}.

El tonómetro de aire es un sistema de no contacto que consigue el aplanamiento a través de un chorro de aire procedente de un eyector situado frente al ojo examinado, traduciendo esta fuerza necesaria en PIO; está altamente influido por el GCC y sus medidas tienden a sobreestimar la PIO con respecto a la TAG, aunque pueden ser útiles en pacientes poco colaboradores, ya que no requiere anestesia^{63, 89}.

Los tonómetros transpalpebrales se basan en el contacto a través del párpado superior para determinar la PIO. Las medidas supuestamente estiman la rigidez escleral a través del párpado, pero pueden ser muy fluctuantes debido a los cambios de flujo sanguíneo y de tono muscular y se ha observado muy baja concordancia con la TAG⁸⁰. El tonómetro de Schiøtz determina la PIO midiendo la indentación producida por un peso conocido aunque sin tener en cuenta la rigidez escleral^{63, 98, 99}.

Otras formas de realizar una medición de PIO es a través de la lente de contacto Sensimed Triggerfish®, que es capaz de monitorizar las variaciones de PIO durante 24h. Este método no mide directamente la PIO pero examina cambios en la curvatura corneal asociados a fluctuaciones de PIO. El aparato analiza 60 mediciones cada 10 minutos, dando 144 lecturas en 24 horas. Por el momento se han encontrado resultados reproducibles y se tolera bien incluso al dormir¹⁰⁰.

Actualmente se hace hincapié en la importancia de la autotonometría por parte del propio paciente. En esta línea se ha desarrollado el tonómetro de fosfenos Proview® (Bausch & Lomb, Rochester, NY), que aunque relativamente barato, fácil de usar y que genera significativamente menos ansiedad en las lecturas que los tonómetros habituales por parte de los usuarios, ha mostrado poseer una baja correlación con la TAG¹⁰¹⁻¹⁰³.

	Principio de tonometría	Contacto/ No contacto	Requerimiento de anestesia	Habilidad requerida por el examinador	Costes
TAG	Aplanación	Contacto	Si	Alta	750-1200\$
TCD o Pascal	Adaptación al contorno piezoeléctrico	Contacto	Si	Alta	6500\$
TR Icare	Sonda balística	Contacto	No	Baja-media	3750\$
Tonopén	Aplanación Makay-Marg	Contacto	Si	Baja-media	2750-3750\$
Oculus Corvis ST	Aplanación de aire y análisis corneal con Scheimpflug	No contacto	No	Baja-media	25000\$
Tonómetro transpalpebral	Sonda balística transpalpebral	Contacto con el párpado	NO	Baja-media	2750\$
Analizador de respuesta ocular	Flujo de aire de aplanación bidireccional	No contacto	No	Baja-media	8500-15000\$
Tonometría neumática	Cámara de aplanación	Contacto	Si	Media-Alta	7000\$

Tabla 2. Comparación de los sistemas de tonometría disponibles actualmente⁸⁰

1.9 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS CLÁSICAS EN GLAUCOMA

El diagnóstico precoz de glaucoma es un objetivo prioritario para evitar el daño a nivel de nervio óptico así como una necesidad social para disminuir la carga económica que supone la enfermedad por glaucoma en la sociedad¹⁰⁴.

Aunque los cambios patológicos iniciales en la retina y nervio óptico son a menudo asintomáticos e indetectables, clásicamente, el diagnóstico de glaucoma se establece a partir de una serie de parámetros alterados, entre los que destaca una medición elevada de la PIO mediante tonometría, y que se puede ampliar con un estudio de las fluctuaciones de tensión ocular en una curva tensional de 24 horas. Además deben buscarse indicios en el segmento anterior como pseudoexfoliación, dispersión pigmentaria o neovascularización del iris^{63, 64}.

El estudio del ángulo iridocorneal mediante gonioscopia en busca de una posible recesión angular, pigmento o sinequias, resulta también primordial.

La exploración debe completarse con una medición del grosor corneal, debido a la sobradamente conocida influencia de la misma sobre las mediciones con la TAG y a su efecto como factor de riesgo de la enfermedad^{63, 64}.

Asimismo, el estudio del paciente con glaucoma debe incluir un examen oftalmoscópico de la cabeza del nervio óptico, siendo esta una de las pruebas claves para el diagnóstico así como para el seguimiento de los pacientes^{105, 106}. Para ello, contamos por un lado de las fotografías estereoscópicas de la papila para determinar la relación de la excavación papilar y del grosor del anillo neuroretiniano, así como de los sistemas de análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina y de la cabeza del nervio óptico como la polarimetría láser (GDx), la tomografía de coherencia óptica (OCT) o el tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT)^{107, 108}. Estos sistemas analizan la disfunción

del nervio óptico a nivel estructural. Por otro lado, desde un punto de vista funcional, el análisis puede llevarse a cabo mediante los diversos métodos de perimetría automatizada, que abarcan desde el convencional blanco-blanco, hasta la perimetría púlsar diseñada para un diagnóstico más precoz¹⁰⁹.

Enfermedad indetectable	Enfermedad asintomática	Alteración funcional
Estado normal	Cambio en la CFNR detectable	Cambios en la perimetría automática de longitud onda corta
Aceleración de la apoptosis celular		Cambios en la perimetría automática standard
Muerte de células ganglionares y pérdida axonal		Cambios en el campo visual moderados y severos
Cambio en la CFNR indetectable		Ceguera

Tabla 3. Evolución de la enfermedad por glaucoma¹¹⁰

2. TONOMETRÍA DE APLANACIÓN DE GOLDMANN, DE CONTORNO DINÁMICO Y DE REBOTE

2.1 TONOMETRÍA DE APLANACIÓN DE GOLDMANN

Este tonómetro fue introducido por Goldmann en el año 1955, modificando el principio de Imbert-Fick que establecía que una fuerza externa (W) aplicada sobre la superficie de una esfera seca, flexible y de paredes infinitamente delgadas equivale a la presión en el interior de la esfera (Pt) multiplicada por el área de aplanamiento.

Al diferir el ojo humano sustancialmente del modelo ideal de Imbert-Flick, Goldmann hubo de asumir que se crea una tensión superficial (S) y que se necesita una fuerza (B) para aplanar la pared corneal independiente de la presión interna de la esfera¹¹¹⁻¹¹³. Además, el hecho de que el grosor corneal sea de 550 µm supone que la superficie externa (A) de aplanación difiera de la superficie interna (Aⁱ).

De esta forma, el principio de Imbert-Fick tuvo que ser modificado para poder ser aplicado a la tonometría, siguiendo la forma:

$$W + S = P_t A^i + B$$

Siendo Aⁱ=7,35 mm², W=Pt. El área de aplanación interna se consigue cuando el diámetro externo es de 3,06mm que coincide con el cono del tonómetro de aplanación de Goldmann^{75, 76, 86, 111- 113}.

El resultado de la tonometría determinada por Goldmann es que las mediciones pueden verse artefactadas por diferentes características oculares como la curvatura corneal, la longitud axial y el grosor corneal central^{74, 75}, produciéndose por ejemplo una sobreestimación de la PIO en corneas gruesas e infraestimándose en córneas finas.

Diversos estudios han intentado establecer la correspondencia entre el espesor corneal central y la PIO e incluso han tratado de determinar patrones o normogramas de corrección de la PIO en función del resultado de la paquimetría, pero a día de hoy no existe unanimidad a la hora de aceptar un algoritmo que los relacione^{76, 114}.

Este sistema de tonometría puede montarse en la lámpara de hendidura, además de existir una versión portátil del mismo conocida como tonómetro de Perkins, el cual tiene un mecanismo de contrapeso que permite usarse en decúbito. Al hacer la medición, el tonómetro en contacto con el ápice corneal desplaza la fluoresceína y anestésico instilados previamente hacia los bordes y la imagen observada con luz anerita, es la de dos semicírculos debido a la incorporación de un biprisma. Si el diámetro aplanado es de 3,06 mm, los bordes internos de las coronas semicirculares se ponen en contacto. En ese momento la PIO es directamente proporcional a la fuerza que ha sido necesaria aplicar para conseguirlo^{111-113, 115}.

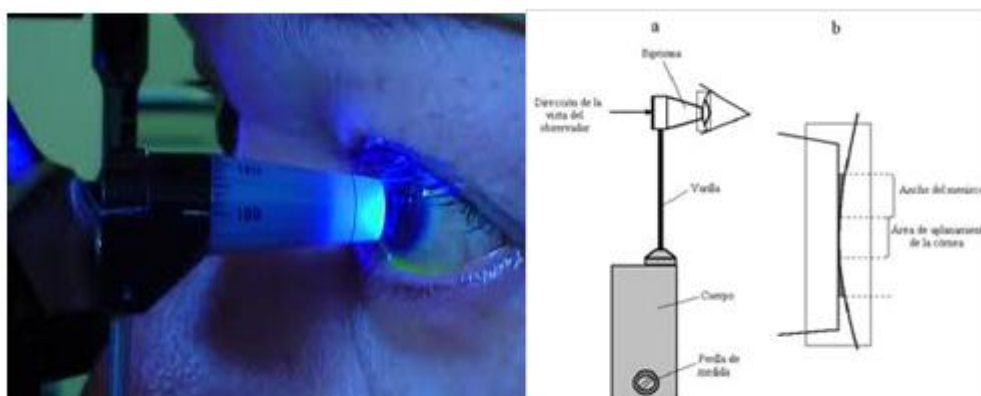


Fig. 1 Aposición correcta del tonómetro de Goldmann sobre la córnea causando una aplanación

En la actualidad el TAG todavía es considerado como el más fiable y el de uso más frecuente para la evaluación de la PIO. Sin embargo, se pueden presentar algunos límites y fuentes de error:

- La evaluación de la PIO es subjetiva, no se proporciona ninguna lectura por escrito.
- Es necesario que el paciente esté sentado si no se usa la versión portátil.
- Las pulsaciones oculares pueden producir variaciones en los semicírculos del menisco.
- La presencia de una córnea gruesa, un astigmatismo elevado o una superficie corneal irregular provocan que las lecturas de la PIO sean difíciles de determinar o incorrectas⁸⁰.
- La repetición de la tonometría o un contacto prolongado entre la córnea y el tonómetro pueden dañar el epitelio corneal e interferir en una lectura precisa de la PIO.
- Mayor o menor cantidad de colorante hace que varíe el grosor de los semicírculos e influya en la lectura de la PIO.
- Es preciso antes de cada evaluación la esterilización de la punta del tonómetro.

Aunque la tonometría de aplanación tiene como ventaja el hecho de no depender de la rigidez escleral, está muy influenciada por las características biomecánicas de la córnea y como decíamos, es claramente dependiente del grosor corneal. Este hecho ha

motivado el desarrollo de nuevos sistemas de tonometría que pretenden ser independientes de ciertos factores de confusión. El TAG continúa siendo un tonómetro de alta precisión y gran eficacia, si bien el conocimiento de que la exactitud de la de tonometría por aplanación depende de muchos factores incontrolables ha despertado un renovado interés en el desarrollo de nuevas metodologías tonométricas⁸⁶⁻⁹¹.



Fig. 2 Tonómetro portátil de Perkins

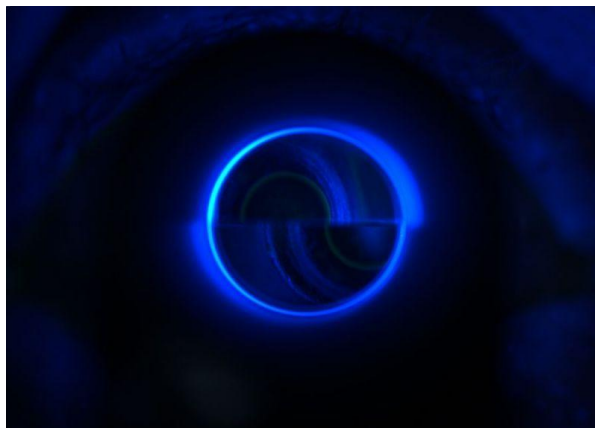


Fig. 3 Detalle del contacto de los márgenes internos de los semicírculos al conseguir la aplanación correcta

2.2 TONOMETRÍA DE CONTORNO DINÁMICO O DE PASCAL

El TCD o de Pascal fue descrito por Kanngiesser en 2002 y es un tonómetro digital de contacto que va a medir presiones intraoculares comprendidas entre 5-200 mmHg con una precisión de 0,2 mmHg. Junto con el valor de la PIO informa del grado de fiabilidad y calidad de la medición. Es un tonómetro que se ha descrito como independiente del grosor corneal y de las características biomecánicas de la córnea como son la elasticidad, la rigidez, el grado de hidratación corneal o la configuración del estroma lamelar^{87, 88, 115, 116}.

El TCD basa su teórica independencia del espesor corneal en el diseño de la punta que toma la medida. Está formado por un terminal de 7 mm de diámetro y 10,5 mm de curvatura de radio en su superficie cóncava que encaja con la curvatura de la cornea estándar y causa una menor distorsión en la superficie corneal. Es el primer método no invasivo capaz de medir la PIO directa y continuamente^{87, 88, 115, 116}. Además, cuando varía la fuerza con la que se enfrenta la superficie de contorno del cono a la córnea, se modificará el área de contacto pero no la distribución de las fuerzas que se generan entre la superficie de contorno y la córnea; esta ley es la base de la tonometría de contorno dinámico, pero para que sea válida, se deben cumplir dos premisas:

- 1º que el diámetro de la superficie de contorno del cono sea superior al de la zona corneal a la que se adapta.
- 2º que la fuerza con la que se apone la superficie de contacto del cono a la córnea sea constante y ligera, ya que si la fuerza aposicional se incrementara, acabaría por producirse una aplanación corneal.



Fig. 4 Tonómetro de contorno dinámico o de Pascal

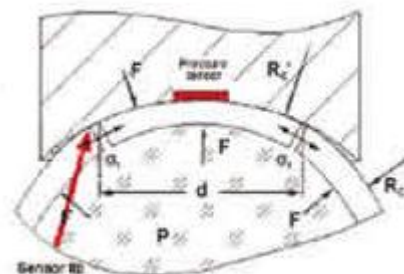


Fig. 5 Aposicionamiento del terminal cóncavo a la superficie corneal convexa

Al rozar suavemente la córnea, la punta se adapta a la forma corneal. Un campo de fuerza se establece entre la punta del tonómetro y la córnea. El sensor de presión integrado en la punta del tonómetro mide la PIO transcorneal de modo continuo y los cambios de la PIO en el tiempo. Así, en teoría, la dependencia del TCD de las propiedades biomecánicas de la córnea es mucho menor que con los tonómetros tradicionales que aplanan o indentan la córnea^{86, 117, 118}.

Además, al tomar unas 100 veces por segundo la PIO, nos mide la amplitud del pulso ocular, medida que nos es muy interesante, ya que refleja la diferencia de PIO entre la sístole y diástole del ciclo cardiaco representando así el componente pulsátil del volumen sanguíneo cambiante del ojo^{116, 119}. Además, es una medida indirecta del flujo sanguíneo ocular y es útil sobre todo en aquellos pacientes en los que con el TAG los meniscos de fluoresceína oscilan mucho.

El tonómetro de contorno dinámico se monta en la lámpara de hendidura de manera similar al TAG; en cada toma de PIO, el tonómetro de contorno dinámico nos presenta en una pantalla digital, tres datos:

- 1°. la PIO: el promedio de las 100 medidas de PIO que registra el tonómetro de contorno dinámico.
- 2°. la amplitud de pulso ocular (OPA): promedio de las diferencias entre las PIOs sistólicas y diastólicas.
- 3°. índice Q: índice de calidad de la toma; la toma es óptima con Q igual a 1, buena con Q igual a 2 ó 3 y mala por encima de 3.

Una ventaja es que no precisa cables, ya que funciona con una batería recambiable y además no necesita fluoresceína. La medida de la fiabilidad de la prueba expresada por el índice Q junto con el valor numérico con decimales de la PIO, resta subjetividad al resultado^{116, 120}.

Además, según los fabricantes no precisa un calibrado periódico, ya que tiene un sistema de autocalibrado integrado. Los resultados son mostrados en la pantalla.

El procedimiento de la toma de PIO se realiza de manera similar a como se procede con la TAG, la lámpara de hendidura se ajusta de manera que el cono se aponga sobre la superficie corneal; el observador, a través de las miras de la lámpara, acopla dicha aposición como una marca de fluido para que adopte una forma circular lo más regular y centrada posible.

Durante el proceso de medición, un sonido oscilante emitido por el dispositivo avisa al médico sobre la calidad de las medidas que está obteniendo, que nos orienta sobre si la aposición lograda es correcta¹²¹.

Entre los inconvenientes de la TDC es que necesita un período de aprendizaje por parte del examinador y que durante las mediciones requiere de un tiempo de contacto córnea-tonómetro con frecuencia excesivo que puede ocasionar a menudo daños en el epitelio corneal, consumiendo además parte del tan apreciado escaso tiempo en las consultas de oftalmología⁸⁰.

2.3 TONOMETRÍA DE REBOTE O ICARE

El tonómetro de rebote, descrito por primera vez por su inventor Kontiola en 1996, consta de dos muelles coaxiales que impulsan una sonda magnetizada que es acelerada hacia la córnea, detectándose la deceleración de la misma tras rebotar contra la córnea con un solenoide. El principio en el que se basa es cercano al de la tonometría de vibración de Krakau, y está basado en el movimiento de una sonda que induce cambios de voltaje en los extremos de los muelles dando lugar a un campo magnético con un voltaje determinado, el cual es detectado por un sensor del tonómetro^{122, 123}. El voltaje producido es proporcional a la velocidad de la sonda tras rebotar en el ojo¹²⁴. De todas las variables ligadas al movimiento de la sonda, la inversa de la velocidad de desaceleración es la que mejor se correlaciona con la presión intraocular, es decir, que cuanto mayor es la PIO, mayor la velocidad del rebote y menor la duración del impacto^{122- 126}. Las sondas que utiliza el tonómetro son desechables, cubiertas de una esfera plástica y tienen una longitud de 24 mm y un peso de 11 mg. La punta de la sonda tiene una forma redondeada con un diámetro de 1 mm, que minimiza el daño en la superficie de la córnea al efectuar el impacto^{122, 127}. Aunque una sonda más ligera podría ser más precisa para la medición, se ha observado que también son más propensas a la influencia de campos magnéticos externos por lo que su comportamiento podría ser menos predecible¹²².

Para realizar las mediciones no se requiere la instilación de fluoresceína, realizándose las medidas de forma rápida y no invasiva. Además, es un instrumento portátil, y en la mayoría de los casos tampoco es necesario instilar anestésico, siendo bien tolerado por niños y pacientes no colaboradores⁸⁰.

El tonómetro realiza seis lecturas, desechando la máxima y la mínima, antes de mostrar en la pantalla la presión intraocular, junto con un indicador de la validez de la medida. Una letra “P” representa la desviación estándar de la media. La medida no es válida y ha de ser repetida si la P parpadea, aparece una “P-” con cualquier cifra de presión, o una “P-“ en presiones mayores de 19 mmHg. La velocidad antes del impacto corneal es de aproximadamente 0,2 m/segundo. La desaceleración varía entre 20 y 80 g ($g=9,81$ m/segundo²) dependiendo de la presión del ojo¹²².

La adecuada reproducibilidad de este tonómetro ha sido determinada tanto en modelos humanos como en animales, existiendo incluso una versión del mismo para uso veterinario. La distancia a la que se sitúa la sonda del ojo (rango aceptable 3-5mm) y la inclinación con respecto al eje visual (rango aceptable 25°) proporcionan una adecuada precisión de las medidas¹²⁴.

Distintos autores han encontrado una excelente correlación entre las medidas obtenidas con el tonómetro de rebote y las obtenidas con el tonómetro de Goldmann mostrándose una adecuada fiabilidad y repetibilidad, si bien, el tonómetro de rebote sobrestima ligeramente las presiones con respecto a las medidas realizadas por el método de aplanación, especialmente cuánto más altas son las PIOs¹²⁸. El grado de sobrestimación es menor que en el caso de la TCD, con diferencias que oscilan entre los 0,2 y los 2,2 mmHg^{125, 129}.

Al igual que la tonometría de aplanación, las medidas obtenidas con el TR se ven influenciadas por la paquimetría corneal central sobrestimándose la presión en corneas gruesas e infraestimándola en corneas finas. Además, algunos autores han encontrado que existen otros factores relacionados con la biomecánica corneal (histéresis y factor de resistencia corneal) que pueden influenciar las medidas obtenidas con dicho tonómetro¹³⁰.

Por otro lado, se ha estudiado otra aplicación potencial de este tonómetro al ser apto para el estudio de las diferencias en la presión en distintas zonas corneales, debido al hecho de que sea capaz de realizar lecturas confiables de PIO en zonas periféricas corneales, y de que exista una alta correlación entre las mediciones centrales y periféricas que no afecta a los valores de PIO, a pesar del marcado incremento en el grosor corneal periférico^{126, 131}.



Fig. 6 Tonómetro de rebote Icare

3. LA CÓRNEA

3.1 ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA CORNEAL

La forma de la córnea normal es ovalada, con un diámetro horizontal medio de unos 12 mm y vertical de 11,5 mm. La integridad física de las funciones del epitelio y endotelio mantienen indemne la propiedad corneal de ser un tejido transparente, cumpliendo así la importante función refractiva que posee. La anatomía de la córnea, junto con las propiedades ópticas, determinan su gran poder dióptrico⁵⁶. La periferia corneal es más plana y más gruesa que la zona central. El poder dióptrico total de la córnea se sitúa entre 42 y 42,5 dioptrías, aproximadamente el 70% del sistema óptico del ojo. La cara anterior de la córnea tiene una forma esférica o ligeramente toriodea, con una zona de máxima elevación (punto más anterior de la cornea, también llamado cúspide o vértice) excéntrica, situada en la región nasal superior. Además posee un radio de curvatura en el vértice de 7,7-7,8 mm, y un radio de curvatura posterior en la cara endotelial de 6,6 mm. Una característica de la superficie anterior de la córnea es su asfericidad, tendiendo a disminuir su curvatura hacia la periferia para corregir la aberración esférica^{64, 98}.

La media de grosor corneal en el vértice es de 550 μm aunque el intervalo de confianza al 95% de esta medida puede llegar a ser muy amplio (485-610 μm). Como hemos señalado, este grosor se va incrementando según nos alejamos del vértice hacia la periferia, alcanzándose los 700-800 μm en la región más adyacente al limbo^{64, 98, 132}.

Diversos estudios han localizado el grosor corneal mínimo en el cuadrante inferotemporal de la córnea, hecho que podría explicar el usual posicionamiento de la ectasia post-Lasik en el territorio inferotemporal o la localización en esta zona del ápex del cono en sujetos con queratocono¹³⁴⁻¹³⁷.

La córnea consta de 5 capas, siendo la más superficial el epitelio corneal, el cual está recubierto de la película lagrimal. Este epitelio consiste en un tejido poliestratificado escamoso compuesto por células más planas en la zona superficial y más cúbicas sobre la zona basal. Por debajo se encuentra una malla fibrosa denominada capa de Bowman que comprende el estrato más superficial del estroma. El estroma corneal subyacente supone el 90% del grosor corneal, compuesto principalmente por fibrillas de colágeno orientadas de forma regular, fibroblastos y proteoglicanos que contribuyen a mantener su ultraestructura⁵⁶. Por debajo del estroma, se encuentra la membrana de Descemet, consistente en un fino enrejado de fibrillas de colágeno. Esta última da sostén a la capa única de células hexagonales que configuran el endotelio corneal y que reviste la córnea posterior, cuya misión es conservar el mantenimiento hídrico de la córnea, bombeando agua desde la cornea hacia el humor acuoso para mantener la transparencia corneal. La densidad de dichas células en el adulto es de unas 2,500 células/mm², no teniendo capacidad de regeneración y disminuyendo un 0,6% al año^{56, 133}. La membrana de Bowman y la de Descemet coinciden con el estroma en que están compuestas a partir de colágeno, pero a diferencia de éste, suponen menos del 4% del espesor total, evitando así la dispersión de luz entre las diferentes capas corneales¹³⁸.

Por otro lado, el epitelio de la córnea tiene unas 53 µm de profundidad, constituyendo así aproximadamente el 10% del espesor total¹³⁹. De este modo, es el estroma corneal el que contribuye a proporcionar la mayoría del grosor corneal, por lo

que es fundamental para proteger el contenido del globo ocular así como para asegurar la transparencia de la córnea de la que depende su gran potencia refractiva¹³⁸.

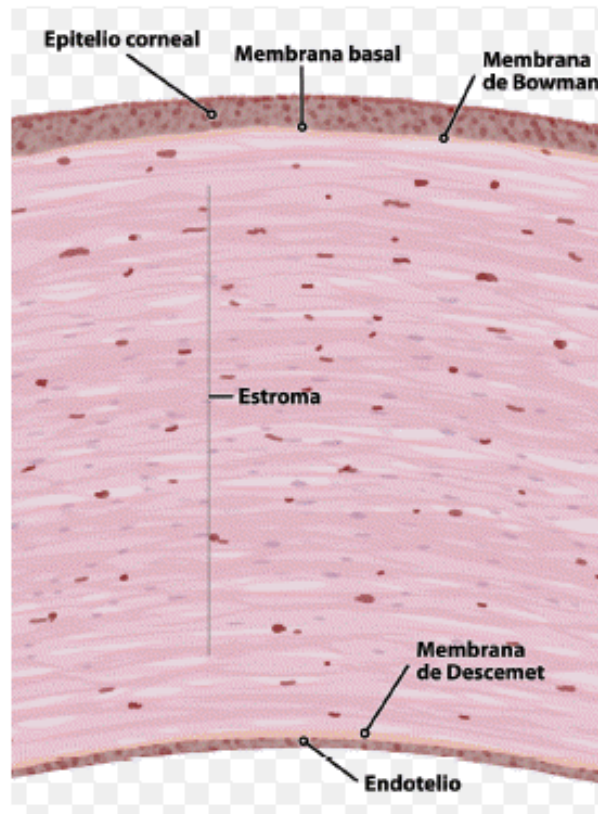


Fig. 7 Corte histológico de la córnea humana

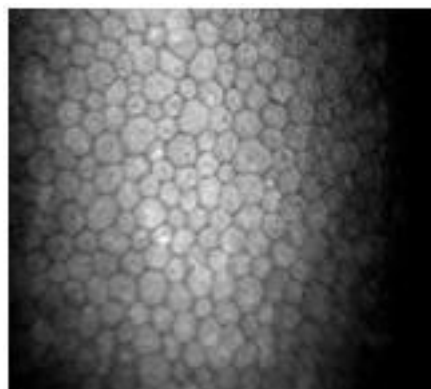


Fig. 8 Células endoteliales hexagonales en la córnea normal

3.2 PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DE LA CÓRNEA

El estudio de las propiedades biomecánicas de la córnea, se ha podido realizar gracias al desarrollo de Analizador de respuesta ocular (ORA, Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, Nueva York). Este instrumento, mide dichas propiedades utilizando una relación de desplazamiento de la córnea a través de la fuerza aplicada por el mismo, consistente en realizar dos lecturas simultáneas de aplanación. Las propiedades biomecánicas de la córnea son:

- La histéresis corneal
- El factor de resistencia corneal

Durante las mediciones de este aparato, basadas en los principios de la tonometría de no contacto, un chorro de aire indenta la córnea hasta producir una aplanación y después una ligera concavidad. A continuación, el chorro de aire deja de ejercer la presión y la córnea vuelve a aplanarse para posteriormente recuperar su morfología habitual. Así pues, la córnea resiste el pulso de aire dinámico causando retrasos en los estados del inicio y final de la aplanación, obteniéndose dos valores de presión al final del período de medición que dura 20 milisegundos¹⁴⁰. La histéresis corneal es la diferencia de las dos medidas, lo que refleja la capacidad de absorción de energía de la córnea. El promedio de las dos mediciones nos proporciona el valor de la PIO correlacionada con Goldmann. El factor de resistencia corneal también se deriva de estas mediciones, y refleja la resistencia a la deformabilidad corneal. La PIO corneal-

compensada es el valor de presión dada, que está relativamente menos artefactada por las propiedades de la córnea tales como el GCC^{141, 142}.

Por tanto, la histéresis corneal se define como la amortiguación viscoelástica de la córnea que se puede estimar mediante el análisis de las respuestas de la córnea a la deformación inducida por un pulso de aire. Esta resistencia a la deformación corneal refleja la constitución de la matriz extracelular que compone tejidos relacionados con la afectación por glaucoma, como la lámina cribosa o la esclera peripapilar, pudiendo ser más susceptibles de daño en casos de mayor tendencia a la deformabilidad¹⁴³.

Estas propiedades biomecánicas de la córnea han asumido recientemente un mayor impacto y relevancia en la práctica clínica habitual, ya que influyen en la progresión del glaucoma y las ectasias corneales, pudiendo afectar el resultado de la cirugía refractiva corneal^{141, 142}.

Por otro lado, se sabe que la respuesta biomecánica corneal en estrecha relación con la viscoelasticidad de la córnea, puede variar de acuerdo a factores intrínsecos de la córnea. Diversos estudios han demostrado una fuerte correlación entre la histéresis y el factor de resistencia corneal con el GCC, así como una disminución de la histéresis corneal con la edad, atribuido principalmente al aumento de la rigidez debido al incremento del entrecruzamiento del colágeno corneal con la edad^{141, 144-146}.

Además, en pacientes con GPAA se han observado valores menores de histéresis corneal en comparación con sujetos sanos, asociándose a un mayor daño en la CNO y una mayor progresión en la pérdida de campo visual, aumentando sus valores en caso de que las tensiones sean disminuidas con terapia antihipertensiva ocular^{147, 148}.

Sin embargo, en pacientes con glaucoma normotensivo se ha encontrado también una disminución de la histéresis corneal, pero valores mayores en sujetos con hipertensión ocular¹⁴².

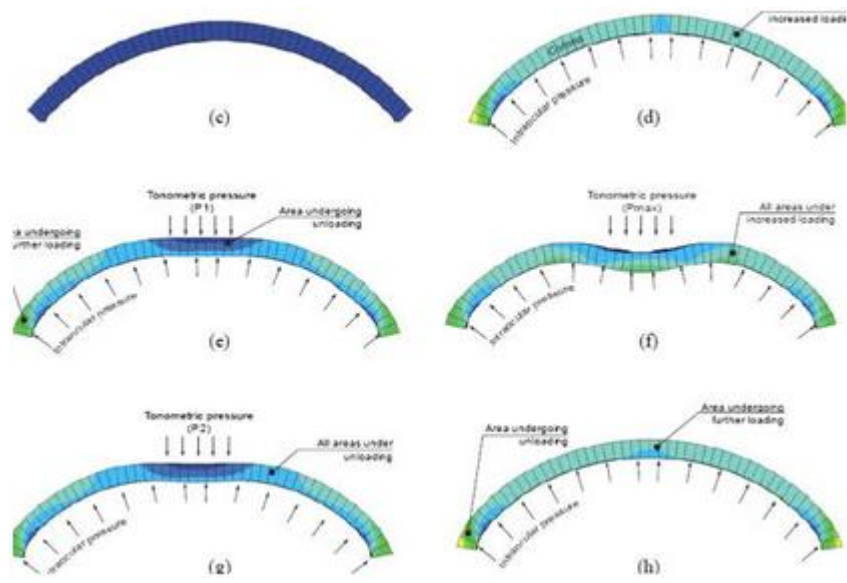


Fig. 9 Resistencia a la deformabilidad de la córnea

3.3 RELACIÓN DE LA CÓRNEA CON EL GLAUCOMA Y MEDICIÓN DEL GROSOR CORNEAL

Como se ha señalado previamente, el GCC ha sido identificado como uno de los factores predictivos en la posible progresión del glaucoma. Se sabe que el GCC puede afectar a las medidas de la PIO, ya que las córneas más finas conducen a una infraestimación de los valores, siendo todavía controvertido el hecho de si el efecto de dicho grosor en el glaucoma es debido a su acción directa en la toma de mediciones tensionales erróneas con los diferentes tonómetros, o bien si se trata de un factor de riesgo independiente a consecuencia de las diferencias estructurales y biomecánicas en la esclera a nivel de la CNO -como una mayor deformabilidad- y en la lámina cribosa, que supuestamente afectan a pacientes con diferente grosor corneal y que incrementaría la susceptibilidad a padecer la enfermedad^{76, 86, 149}.

Además, se ha asegurado que el GCC varía entre los diferentes subtipos de glaucoma y entre los diferentes grupos de riesgo de padecer glaucoma, especialmente en individuos de edad elevada y en determinadas razas y etnias, pero continúa siendo desconocido si las diferencias en el GCC explican en su totalidad la incrementada tendencia a padecer glaucoma en dichos grupos de riesgo^{26-28, 73, 78, 150}.

Aunque se sabe que existe una leve disminución del GCC según aumenta la edad, y que se han efectuado hipótesis sobre que esto pueda estar relacionado con un mayor desarrollo de glaucoma en estadios tardíos de la vida, estudios recientes sugieren que el incremento en el desarrollo del glaucoma con la edad se produce por mecanismos diferentes al descenso en el GCC¹⁵⁰. También han sido descritas fluctuaciones circadianas en el GCC, que aunque sutiles, son significativas, si bien no parecen interferir con los cambios circadianos que experimenta la PIO¹⁵¹.

Otros aspectos fundamentales para los que el cálculo del GCC tiene un papel importante son la evaluación de la funcionalidad de las células endoteliales, la programación de cirugías refractivas, o el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías corneales¹⁵².

Aunque para la determinación del GCC se ha observado un incrementado progreso en la aparición de diferentes metodologías, clásicamente se ha usado como técnica habitual la paquimetría ultrasónica, que consiste en un medidor biométrico con un microprocesador incorporado, basado en la emisión de un haz de ultrasonidos a través de un transductor que se pone en contacto con la superficie corneal y así determina el espesor corneal. Una parte de este haz será reflejada en la interfase endotelio corneal-humor acuoso y retornará hacia el transductor. Midiendo el lapso de tiempo invertido en este recorrido y convirtiéndolo en distancia en virtud de la velocidad del sonido a través del tejido corneal (1630m/s) podemos obtener una medición exacta del espesor corneal¹⁵³.

Por otro lado, la paquimetría es un método muy utilizado por su facilidad de uso y rapidez. Pese al hecho de que las medidas pueden verse afectadas y dependen del emplazamiento de la sonda en el centro de la cornea así como su disposición lo más perpendicular posible a la misma y del hecho de ejercer una compresión adecuada sobre la superficie corneal, lo cual está íntimamente relacionado con la pericia y criterio del examinador, su reproducibilidad ha sido ampliamente validada¹⁵³⁻¹⁵⁵.



Fig. 10 Paquimetría ultrasónica

Cómo decíamos previamente, en los últimos años, se ha experimentado un marcado desarrollo en el incremento de sofisticados sistemas que permiten también la evaluación del GCC, entre los que se encuentran métodos de contacto y de no contacto. Entre ellos se encuentra la reflectometría de baja coherencia óptica o Lenstar LS 900, diseñado para realizar además la biometría, procedimientos de cirugía refractiva, y calcular otros parámetros como el GCC, la longitud axial, el diámetro de cámara anterior y el grosor de cristalino en apenas 20 segundos^{152, 156}.

Las técnicas de microscopía confocal o especular usadas para obtener imágenes corneales permiten también entre sus funciones realizar el cálculo del grosor corneal^{157, 158}.

La tomografía de coherencia óptica RTVue está basada en la tecnología de dominio espectral y constituye otro ejemplo de método relativamente novedoso de obtención de paquimetría regional y grosor central por medio de un módulo adaptativo corneal, aunque en un origen ha sido desarrollado como un método de diagnóstico por imagen del segmento anterior¹⁵⁹.

Basado en el principio de Scheimpflug, el Pentacam ha sido diseñado como sistema topográfico y de análisis del segmento anterior y ha demostrado ser un método eficaz y reproducible para realizar la medición del grosor corneal^{156, 160-165}.

4. EL PENTACÁM

4.1 PENTACÁM Y PRINCIPIO DE SCHEIMPFLUG

El Pentacám (Oculus GmbH, Wetzlar, Germany), (Fig.1) es un sistema de no contacto que consiste en una cámara rotacional que utiliza el principio de Scheimpflug, de manera que supone una forma no invasiva de evaluar la cámara anterior. El principio de Scheimpflug, fue descrito por Theodor Scheimpflug, un oficial naval nacido en Viena en 1865, y que cansado de las imprecisiones en los mapas cartográficos que tenía que usar durante sus expediciones, se decidió a desarrollar dicho principio. Se define como un sistema geométrico que describe la orientación del plano de foco óptico (por ejemplo una cámara) cuando el plano de la lente no se sitúa paralelo al plano de la imagen, con una máxima profundidad de foco y una distorsión mínima¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Para ello se requiere que el plano que contiene el haz de luz y el plano de la imagen se corten en un punto, con ángulos correspondientes iguales.

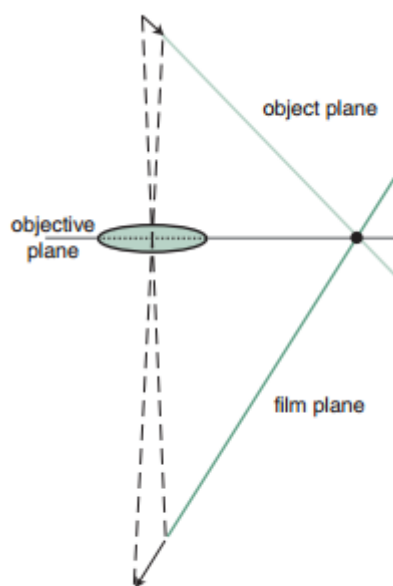


Fig. 11 Principio de Scheimpflug

Para ello toma hasta 50 imágenes a modo de escáner automático de forma rápida desde la superficie anterior de la córnea hasta la superficie posterior del cristalino en no más de 2 segundos. El procedimiento de examen usa una luz monocromática azul (475nm) y una cámara rotacional que gira 360° alrededor del eje óptico para escanear el segmento anterior, que se convierten en imágenes Scheimpflug tridimensionales ya que cada una de las fotografías tomadas es una imagen de la córnea en un ángulo específico¹⁶⁷. Además, la rejilla de puntos se estrecha en el centro por dicha rotación¹⁶⁴⁻

166



Fig. 12 Cámara rotacional del Pentacam

La topografía y paquimetría de la cara anterior y posterior corneal es calculada y descrita con esta técnica. Las imágenes de Scheimpflug tomadas durante el examen son digitalizadas y transmitidas a un ordenador. El software incluye un algoritmo para la corrección automática de la distorsión¹⁶⁶. Además, una segunda cámara capta los movimientos del ojo y hace las correcciones pertinentes¹⁶⁸.

Cuando el exámen termina, el ordenador calcula un modelo virtual en tres dimensiones del segmento anterior del ojo, del que se deriva la información adicional. Este constructor tridimensional permite determinar los mapas topográficos y paquimétricos de toda la córnea, el estudio del ángulo iridocorneal, de la cámara anterior, la curvatura corneal anterior y posterior y el cristalino.

También aporta la densitometría corneal y cristaliniana y realiza el análisis de polinomios de Zernicke para las aberraciones del frente de onda de la superficie anterior y posterior de la córnea¹⁶⁸.

Moviéndose con el cursor, se puede saber la medida exacta en cada punto. Además, es un método reproducible y fiable para determinar los perfiles de dispersión de la luz y su efecto en la función visual, así como datos de biometría oculares¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Este dispositivo, ha sido verificado y cumple con la normativa eléctrica internacional IEC 601-1.

Las aplicaciones de este dispositivo son muy amplias en la práctica clínica diaria, en patología y cirugía corneal y de la superficie ocular, en selección de casos y seguimiento de cirugía refractiva, en cataratas, en la estabilidad de implantes de lentes intraoculares y en glaucoma^{156, 166, 169}.

A pesar de que el aparato más usado para calcular el grosor corneal sigue siendo la paquimetría ultrasónica, el Pentacam es capaz de capturar la paquimetría en 25,000 puntos, destacando que tiene el beneficio de localizar automáticamente el ápex corneal, el eje pupilar (“pupil center”), el grosor corneal mínimo de la córnea (“thinnest local”) junto con su ubicación relativa al ápex corneal¹⁷⁰. Como hemos comentado previamente, se puede conocer el espesor corneal en cualquier punto manualmente sobre la pantalla, ya que aportan datos no centrales de paquimetría de hasta 5 mm de

distancia sobre el centro de la córnea, y el aparato toma medidas perpendiculares a la superficie por cada $1\text{ }\mu\text{m}$ ¹⁶⁶.

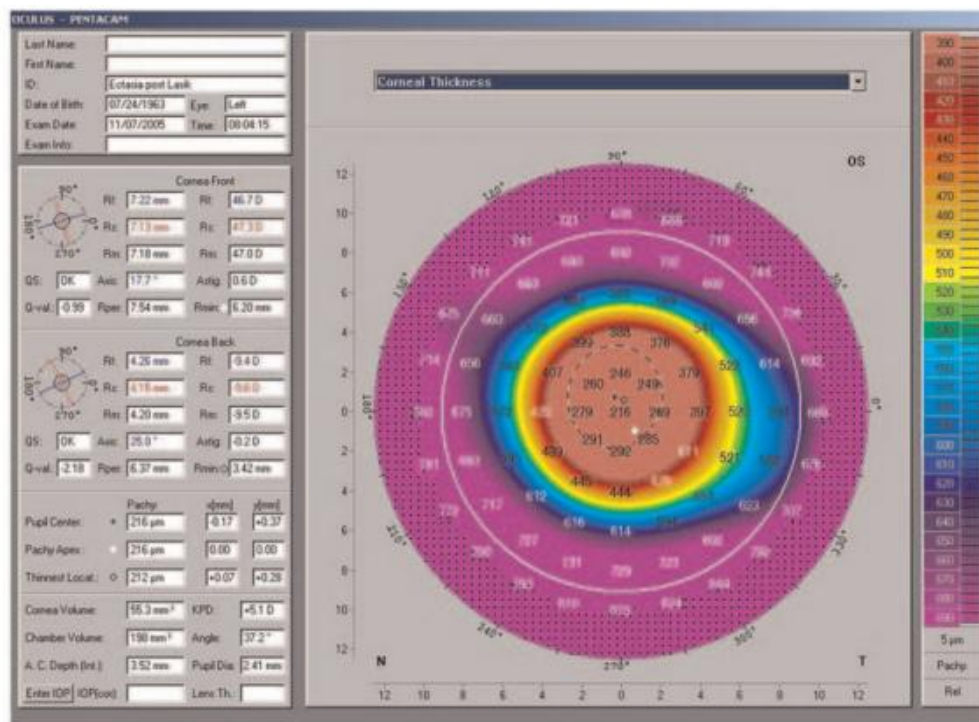


Fig. 13 Imagen de Scheimpflug con los datos de paquimetría

El mapa paquimétrico se deduce de las diferencias entre la curvatura de la cara anterior y posterior de la córnea, por tanto es independiente del plano de referencia sobre el que se realizan los mapas de elevación.

Este mapa tiene interés para localizar y medir el punto de menor espesor corneal, y relacionarlo con el punto de máxima elevación en los mapas de elevación anterior y posterior, así como con el centro geométrico de la córnea. En este sentido, el Pentacam aporta las ventajas de un tomógrafo frente a las de un topógrafo:

- Es independiente del eje de referencia.
- Se dispone de un mapa paquimétrico.
- Se conoce la morfología de la cara posterior de la córnea, además de la anterior.
- Mide los espesores en tres dimensiones.

Otras de las ventajas que presenta el uso del Pentacam son:

- Curva de aprendizaje corta por parte del examinador.
- Manejo sencillo e intuitivo.
- Proceso de enfoque cómodo guiado por cámaras.
- Posibilidad de disparo manual o automático.
- Software de gestión de datos simple.
- Rapidez de realización de la prueba.

Como hemos dicho previamente, el Pentacam tiene múltiples aplicaciones en cirugía corneal y refractiva, implantación de lentes intraoculares o glaucoma. En este último campo, el Pentacam puede corregir la PIO medida con tonómetro, la cual es introducida por el usuario, ajustándola de acuerdo a la paquimetría realizada por dicho sistema¹⁶⁸.

Para realizar dicho cálculo, se debe elegir entre algunas de las fórmulas disponibles con tal fin: Ehler, Shah, Dresden y Orssengo. Esta última fórmula considera la curvatura corneal, además del espesor, para efectuar el cálculo¹¹⁴.

En diversos estudios llevados a cabo se ha afirmado que el Pentacam mantiene una gran reproducibilidad en los valores de GCC que calcula, otros estudios incluso han revelado que se alcanza un 95% de especificidad y un 90% de sensibilidad cuando se usa el Pentacam para detectar posibles opacidades y analizar la densidad óptica de los elementos del segmento anterior¹⁷¹⁻¹⁷³.

Recientemente se dispone de una nueva versión, el Pentacam HR, que además de una cámara de 1,45 megapíxeles que ofrece mayor resolución y mejores opciones de fijación, contiene un software para lentes intraoculares fásicas que simula la posición de dicha lente propuesta. La calidad de los datos de la lente depende del tamaño de la pupila, ya que sólo parte de la lente puede ser examinada a través de la abertura pupilar¹⁶⁸. Además, ofrece la ventaja de proporcionar cinco veces el número de puntos de paquimetría en comparación con el Pentacam estándar¹⁷⁰.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

5. POBLACIÓN OBJETIVO, CRITERIOS DE INCLUSIÓN- EXCLUSIÓN

La población de estudio en este trabajo la constituyeron 129 pacientes afectados por GPAA (casos) y 122 individuos sanos (controles) tanto a nivel sistémico como ocular. Los pacientes fueron reclutados desde la unidad de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España, mientras que los sujetos sanos pertenecían al ámbito del personal hospitalario así como voluntarios seleccionados de entre los familiares y acompañantes de los pacientes atendidos en la sección de Glaucoma.

El protocolo del ensayo se realizó de acuerdo a las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado incluido en el antedicho protocolo. Además, todos eran pertenecientes a la raza caucásica.

Al conjunto de los sujetos se les practicó una exploración oftalmológica completa, incluyendo registro de la mejor agudeza visual corregida (MAVC), biomicroscopía, funduscopía bajo midriasis farmacológica, gonioscopia, perimetría automatizada Octopus TG1X y Pentacam. Asimismo, a todos los sujetos se les midió la PIO mediante TAG, TCD y tonómetro de rebote Icare convencional.

Para ser incluidos en el estudio, los voluntarios sanos debían cumplir una serie de criterios de inclusión entre los que destacan:

- Edad mínima de 18 años de edad.

- Mejor agudeza visual corregida mínima de 20/25 según la escala de Snellen.
- Biomicroscopía, funduscopia y perimetría normales, ángulo iridocorneal abierto (grado III o superior en todos los sectores según la clasificación de Shaffer) y anatómicamente normal.
- Un valor de PIO no superior a los 21 mmHg, independientemente de la normalidad perimétrica si fue realizada.

Se utilizaron como criterios de exclusión aquellos sujetos con:

- Equivalente esférico mayor de 5 dioptrías y/o astigmatismo superior a 3 dioptrías.
- Aquellos con PIO superior a 22 mmHg independientemente de la normalidad perimétrica.
- Cualquier opacidad que pudiera alterar la superficie corneal y que impidiera la correcta visualización de la CNO.
- Todo sujeto con alguna patología sistémica o con alteraciones en la perimetría debidas a otras enfermedades como cuadros desmielinizantes o alteraciones del sistema nervioso central.
- Cualquier tipo de cirugía ocular o refractiva realizada en el paciente que pudiera afectar al grosor corneal central.

Los pacientes del grupo de GPAA se consideraron glaucomatosos y fueron incluidos si:

- Presentaban resultados anormales, reproducibles y compatibles con lesión glaucomatosa en al menos tres perimetrías automatizadas consecutivas realizadas con Octopus TOP-G1X.
- Existía evidencia de daño glaucomatoso en la cabeza del nervio óptico compatible con la lesión perimétrica.
- Tenían ángulos abiertos en la gonioscopia.
- Para el control de su patología podían estar bajo tratamiento hipotensor.

Fueron excluidos del grupo de participantes con GPAA:

- Sujetos con otros tipos de glaucoma (pseudoexfoliación, dispersión pigmentaria, neovascularización, postraumático, etc).
- Sujetos con alteraciones morfológicas de la papila, como discos oblicuos o atrofia peripapilar.

Las pruebas del estudio se realizaron en una única sesión. El criterio de elección de los participantes se estableció en base al examen perimétrico que fue la primera exploración realizada. A continuación y al tratarse de una prueba de no contacto, se realizó el Pentacam (Pentacam, Oculus USA); para posteriormente llevar a cabo la PU (Dicon P55, Paradigm Medical Industries Inc., Salt Lake City, UT, USA), así como la TAG (Haag-Streit AG. Gartenstadtstrasse 10; 3098 Koeniz; Switzerland), la TCD (SMT Swiss Microtechnology Port, Switzerland) y la tonometría con Icare (TA01; Tiolat Oy.

Helsinki; Finland), pero estableciéndose el orden en el que se realizarían las siguientes exploraciones mediante un proceso de aleatorización automática (www.randomization.com).

Estas exploraciones se realizaron bajo la administración tópica de colirio Fluotest®. El resto de exploraciones del estudio (biomicroscopía, gonioscopia y funduscopia), se realizaron a continuación.

Se estudió un solo ojo por sujeto; la decisión de estudiar el derecho o el izquierdo se determinó también de forma aleatoria (www.randomization.com).

6. GENERACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

La PIO se estableció mediante TCD, TAG y tonometría de rebote, el GCC mediante paquimetría ultrasónica, y las potencias paquimétricas de los segmentos resultantes de los modelos de segmentación, se establecieron mediante el Pentacam.

Como explicaremos en profundidad en los apartados siguientes, se elaboraron mapas paquimétricos realizados a partir del Pentacam para realizar la segmentación de la cornea, ya que este instrumento realiza medidas del grosor de toda la superficie corneal perpendiculares a la superficie de la córnea, estando separada cada medida de las adyacentes por 1 μm , y los resultados de dichas mediciones fueron exportados a una hoja de cálculo que mantiene, en dos dimensiones, la forma de la superficie corneal. De este modo se construyeron 5 modelos de segmentación corneal; la forma de cada modelo se basó en realizar una segmentación centrada en el ápex corneal (punto de máxima curvatura o altura, típicamente localizada en la zona temporal al centro de la pupila) y consistente en una región circular central, y sendas regiones anulares concéntricas a la antedicha región circular, siguiendo el contorno de la córnea hasta llegar al limbo que compone aquel de la córnea de cada sujeto.

Para construir estos modelos de segmentación creamos un software que, en primer lugar, calcula el contorno de la córnea en función del radio que existe desde el vértice corneal a cada píxel del contorno de la córnea, teniendo en cuenta que en las orientaciones que no se corresponden con ningún píxel del contorno corneal, el radio corneal se obtiene mediante la interpolación lineal de los datos del píxel más cercano disponible.

En segundo lugar, el software genera una circunferencia central con un determinado diámetro y, a continuación, la córnea restante, exceptuando el círculo

central, se segmenta en tantos anillos como el investigador predispone; el diámetro de cada anillo no es constante alrededor de la circunferencia corneal como consecuencia del contorno irregular de la córnea pero el software mantiene constante el diámetro de cada anillo en la dirección del contorno de la córnea de cada individuo.

Con objeto de ajustarse plenamente a la configuración de la córnea, que sigue un perfil elipsoidal más que circunferencial, así como de ponderar la importancia de dichos segmentos o regiones, se decidió que cada modelo debía estar segmentado en radios o segmentos circulares iguales y adaptados a la forma del contorno corneal, pero con diámetros que diferían de un modelo a otro; para determinar la anchura o el diámetro de los segmentos de cada modelo se consideró que, tratándose de diferentes áreas de la córnea, los grosores medios de cada una, podrían presentar una importante hiper correlación con las adyacentes lo que devendría en fenómenos de colinealidad en los modelos de regresión desarrollados para contestar a los objetivos principales antes planteados; por ello, y para no perder información de posibles áreas corneales no segmentadas, se decidió que los segmentos tuvieran diferente anchura en cada modelo, de tal forma que dicha anchura variaría a lo largo del anillo pero se mantendría constante a lo largo de la línea de contorno de cada modelo, y siempre buscando una colinealidad tolerable en todos los modelos de regresión lineal construidos para determinar el efecto de las variables corneales sobre la PIO determinada mediante TAG, TCD y tonometría de rebote; en este sentido, se consideró ausencia de colinealidad si la tolerancia era inferior a 0,1 y el factor de incremento de la variancia superior a 10. En todos los modelos, designamos a la zona del círculo central I y los anillos corneales adyacentes fueron nombrados en números romanos consecutivos desde el más central al más limbar (I para el círculo de centro apical, II para el anillo circundante al segmento I y así sucesivamente).

Así pues, el primer modelo (Modelo A) fue diseñado de tal manera que tenía una zona I de 1 mm de diámetro y el resto de la córnea fue dividida en 5 anillos (zonas A_I a A_VI); el Modelo B tenía un anillo central de 0,25 mm de diámetro y el resto de la córnea se repartió en 9 anillos (zonas B_I a B_X); el Modelo C tenía un diámetro central de 0,75 mm y 6 anillos concéntricos (zonas C_I a C_VII); el Modelo D tenía un anillo central de 1,25 mm y 3 anillos concéntricos (zonas D_I a D_IV); y por último el Modelo E con un anillo central de 1,5 mm de diámetro y 2 anillos concéntricos (zonas E_I a E_III).

6.1 PROCEDIMIENTO PARA LA SEGMENTACIÓN ESPACIAL DE LA CÓRNEA

El Pentacám posee un sistema de exportación de datos en matrices bidimensionales, las cuales se ubican en hojas de cálculo de Excel. Denominaremos R a una matriz de datos de dichas características. La matriz contiene las medidas de una variable dada sobre una superficie rectangular en los puntos de intersección de una rejilla rectangular bidimensional con una separación horizontal y vertical de h y v respectivamente.

En nuestras mediciones de casos se obtiene una superficie rectangular del polo anterior del ojo, incluyendo la totalidad de la córnea, mediante el uso de una cuadrícula de muestreo con una separación horizontal y vertical de 0,1 a 100 micras.

Así, la matriz de datos en R dispone de f filas y c columnas, correspondiente a las filas y columnas de la cuadrícula de muestreo, y su elemento de la fila i y la columna j , a_{ij} , representará el valor obtenido en la medición de la variable X en el punto correspondiente de la rejilla.

En nuestro caso, las mediciones se obtienen mediante un dispositivo versión Pentacám 1,16r03, usando una cuadrícula que cubre toda la córnea, cuyo tamaño cambia de un ojo a otro ojo, pero siempre con un espacio horizontal y verticalmente regular: $w_x=0,1$ mm and $w_y= 0,1$ mm respectivamente.

Las mediciones realizadas en la superficie de la córnea representan su grosor en micras. Los valores dados a los puntos situados fuera de la córnea en la hoja de cálculo, son siempre fijados como un valor nulo de -1.

Así la matriz R siempre es cuadrada, pero su dimensión por lo general varía de ojo a ojo (en nuestro caso se sitúan desde 117 hasta 139). Además, la medida obtenida en el centro anatómico de la córnea normalmente no se encuentra en la posición central de la matriz.

Las condiciones anteriores invitan a una estandarización de los datos, a fin de simplificar el análisis de múltiples cifras, de tal manera que se posibilite el estudio de distintas matrices correspondientes con distintos ojos de diferentes dimensiones. Esta estandarización se realiza mediante la creación de una matriz canónica, X , que tiene la misma dimensión para todos los casos, cuya posición central coincide con el centro anatómico de la córnea o ápex corneal. El proceso se describe a continuación:

6.2 MATRIZ CANÓNICA

El tamaño de la matriz X ha de ser mayor que la mayor matriz R para así, asegurar que dicha matriz estará contenida en la primera; de esta manera, establecimos que el tamaño de la matriz X había de ser de 201×201 . Se identifican en la matriz R de cada ojo la posición del centro anatómico de la córnea proporcionando así los valores de la fila p y la columna q las coordenadas del ápex corneal en una matriz R dada (habitualmente el ápex corneal se sitúa en $p=101$ y $q=101$). La matriz R es insertada en una submatriz de la matriz X de tal forma que se ubica las coordenadas del ápex en el centro de la matriz (coordenadas $0, 0$) manteniéndose el valor convenido de -1 para aquellas casillas que se encuentran por fuera del perímetro corneal. Así, la matriz canónica X se crea siguiendo el siguiente criterio:

$$x_{ij} = \begin{cases} r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} & \text{Si } r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} \text{ es definido} \\ -1 & \text{Si } r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} \text{ es indefinido} \end{cases}$$

Fig. 14 Ecuación 1

Por esa razón X contiene las medidas correspondientes a la superficie total de 2×2 enfocada en el centro anatómico de la córnea como había sido identificada previamente.

Con respecto al sistema de coordenadas en la matriz canónica X , las coordenadas $(x=0, y=0)$ son las del ápex corneal. Los valores positivos para las abscisas (x) se corresponden con localizaciones dispuestas a la derecha del ápex, mientras que valores

positivos en las ordenadas (y) se corresponden con localizaciones inferiores al ápex (de forma opuesta a lo que ocurre con el sistema cartesiano convencional). Desde un punto de vista angular (Fig. 15), el origen de dicho ángulo se sitúa en el radio derecho horizontal, creciendo positivamente en el sentido positivo de las agujas del reloj y disminuyendo en sentido negativo (de manera opuesta a lo que ocurre en sistemas matemáticos usuales).

Cada elemento x_{ij} de la matriz X representa la medida en la posición corneal de las coordenadas anatómicas antedichas; $x=0,1(j-101)$ mm, $y=0,1(i-101)$ mm.

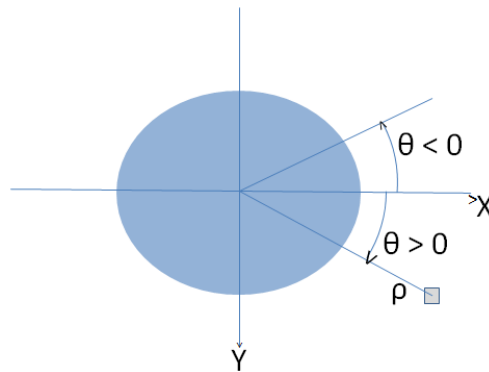


Fig. 15 Sistema de coordenadas

635	635	634	634	634	634	634	634	635
634	634	633	633	633	633	633	633	634
634	633	633	632	632	632	632	632	633
633	633	632	632	631	631	631	632	632
633	632	632	631	631	631	631	631	631
633	632	631	631	630	630	630	631	631
633	632	631	631	630	630	630	630	631
633	632	631	631	630	630	630	630	630
633	632	631	631	630	630	630	630	630

Fig. 16 Matriz X representando el grosor corneal

La segmentación consiste en dividir todo el conjunto en un conglomerado de regiones que habitualmente se etiquetan con números enteros consecutivos. En nuestro caso, todo el conjunto constituye la matriz R , que también puede ser interpretada como la superficie rectangular del ojo de donde provienen los datos.

Por ello, el proceso de segmentación comienza con la creación de la matriz intermedia S , que conlleva la misma dimensión que la matriz que va a ser segmentada $X_{201 \times 201}$, de manera que el valor S_{ij} representará la recodificación de cada valor X_{ij} de la matriz X en el código numérico correspondiente con la posición que ocupa el valor X_{ij} en la matriz X .

Así, la segmentación que realizamos se dispone de un círculo central radio ρ , y sendos anillos concéntricos (n zonas) de la misma o diferente anchura.

Debido al proceso de estandarización que se ha descrito anteriormente, se puede asumir como ya hemos comentado que el centro o ápex corneal está en la fila $p = 101$ y la columna en $q = 101$.

Un vector V con $n+1$ valores se crea con el radio de cada región: el círculo central, 1º anillo, 2º anillo, nº anillo...por lo que $V = (V_1, V_2, \dots, V_{n+1})$.

La matriz intermedia de segmentación S se establece mediante la asignación de un número entero codificado para cada valor S_{ij} en función de en qué región se encuentra el valor X_{ij} de la matriz X (código 1 para el círculo central, 2 para el primer anillo y así sucesivamente). Por ello:

$$S_{ij} \begin{cases} 1 & \text{si } \rho(s_{ij}) \leq v_1 \\ 2 & \text{si } v_1 < \rho(s_{ij}) \leq v_2 \\ \dots & \\ n+1 & \text{si } v_n < \rho(s_{ij}) \leq v_{n+1} \\ -1 & \text{si } \rho(s_{ij}) > v_{n+1} \end{cases}$$

Donde

$$\rho(s_{ij}) = \sqrt{w_x^2 (i-p)^2 + w_y^2 (j-q)}$$

Fig. 17 Ecuación 2

Siendo w_x y w_y respectivamente la distancia horizontal y vertical existente entre cada punto S_{ij} (o casilla de la matriz) al centro del eje de coordenada (ápex corneal).

6.3 SEGMENTACIÓN CON UN DISCO CENTRAL CIRCULAR Y N ANILLOS DE FORMA CÓNCAVA ARBITRARIA

Para establecer la formación del disco central y los anillos concéntricos, el usuario proporciona como entrada las siguientes características medibles:

- Radio del disco central.
- La forma cóncava que va a utilizarse, especificándose como una imagen binaria; en nuestro caso supone la forma de una córnea dada.
- El número de anillos N en los que se quiere dividir la forma corneal.
- La anchura de cada anillo, expresada como una parte de la longitud del radio variable dependiente de la forma en cada orientación. Cuando el ancho de todos los anillos coincida, solo debe de ser provisto el radio del círculo central.

Debido a la naturaleza cóncava del contorno de la córnea, se ha usado un detector de borde específico, por ser más sencillo de implementar que los detectores de borde estandarizados comúnmente utilizados en el procesamiento de imágenes.

Si representamos la forma de la córnea con una matriz C , cada elemento c_{ij} toma el valor 1 cuando el elemento correspondiente en X tiene un valor paralelo al de la córnea, tomando el valor 0 en caso contrario:

$$c_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{Si } x_{ij} > 0 \\ 0 & \text{Si } x_{ij} < 0 \end{cases}$$

Fig. 18 Ecuación 3

Si el límite corneal es representado por una matriz $B_{201 \times 201}$, los elementos deben tomar el valor 1 al ser los valores correspondientes en C pertenecientes al límite de la córnea y tomar el valor 0 en caso contrario.

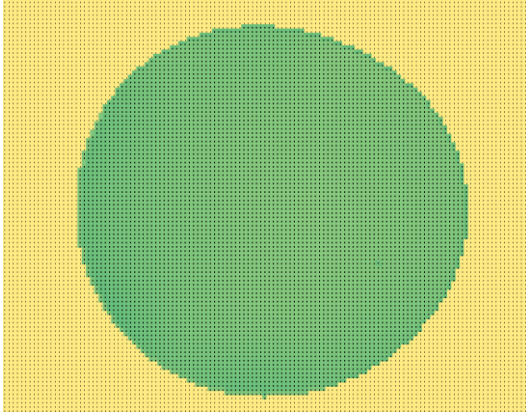
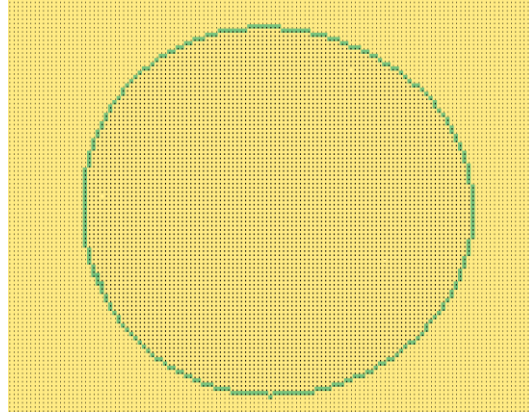
El elemento b_{ij} pertenece al límite B de la córnea cuando se satisfacen simultáneamente tres condiciones:

1. Pertenece a la córnea.
2. Al menos uno de sus cuatro elementos vecinos adyacentes (arriba, abajo, a la izquierda y a la derecha del mismo) está fuera de la córnea, es decir, r .
3. Entre sus 8 elementos vecinos adyacentes, el número existente fuera de la córnea debe estar entre 2 y 5.

Los elementos de B se calculan con la siguiente expresión:

$$b_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{Si } (r_{ij} > 0) \wedge [(r_{i+1j} > 0) \vee (r_{i-1j} > 0) \vee (r_{ij+1} > 0) \vee (r_{ij-1} > 0)] \wedge [2 \leq \text{card}(H) \leq 5], \text{ donde} \\ & H = \{r_{uv} \mid r_{uv} < 0; u = i-1, i, i+1, j; v = j-1, j, j+1\} \\ 0 & \text{de otro modo} \end{cases}$$

Fig. 19 Ecuación 4

Fig. 20 Matriz C representando la córneaFig. 21 Matriz B representando el contorno de la córnea

El radio de la córnea varía en función de la orientación. Nosotros hemos creado una tabla posicionando el radio de la córnea para cada ángulo $\rho(\theta)$ ($\theta = 0^\circ, 1^\circ, 2^\circ, 3^\circ, 4^\circ, \dots, 359^\circ$) en 2 pasos:

1. Las coordenadas polares, ρ y θ , de los píxeles que conforman el contorno de la córnea se obtienen de la siguiente forma:

$$\rho(p_{ij}) = \sqrt{w_x^2 (i - p)^2 + w_y^2 (j - q)^2}$$

$$(p_{ij}) = \tan^{-1} \frac{w_y(j - q)}{w_x(i - p)}$$

Fig. 22 Ecuación 5

2. Para las orientaciones que no correspondan a ningún píxel en la superficie de la córnea, el radio corneal se obtiene por interpolación lineal de los datos disponibles más cercanos.

Por lo tanto se genera una tabla T que permite conocer el radio ρ' de la córnea (mm) en cualquier orientación radial θ (°).

Angle θ (°)	0	1	2	3	4	5	6	7	...	358	359
Cornea radius ρ' (mm)	3,80		3,80	3,81		3,71	3,72		...	3,80	
Cornea radius (interp.)	3,80	3,80	3,80	3,81	3,76	3,71	3,72	3,73	...	3,80	3,80

Tabla 4. Segmentación

La máscara de la segmentación es una matriz S que describe la segmentación obtenida: cada uno de sus elementos s_{ij} tiene un valor entero que indica a qué región se debe asignar el elemento correspondiente x_{ij} en la matriz de datos X .

La obtención de la matriz de segmentación se continúa con los siguientes pasos:

- Las coordenadas polares (ρ , θ) de s_{ij} se determinan en primer lugar usando las ecuaciones descritas anteriormente.

0,566	0,5	0,447	0,412	0,4	0,412	0,447	0,5	0,566	135,00	126,87	116,57	104,04	90,00	75,96	63,43	53,13	45,00
0,5	0,424	0,361	0,316	0,3	0,316	0,361	0,424	0,5	143,13	135,00	123,69	108,43	90,00	71,57	56,31	45,00	36,87
0,447	0,361	0,283	0,224	0,2	0,224	0,283	0,361	0,447	153,43	146,31	135,00	116,57	90,00	63,43	45,00	33,69	26,57
0,412	0,316	0,224	0,141	0,1	0,141	0,224	0,316	0,412	165,96	161,57	153,43	135,00	90,00	45,00	26,57	18,43	14,04
0,4	0,3	0,2	0,1	0	0,1	0,2	0,3	0,4	180,00	180,00	180,00	180,00	-	-	-	-	-
0,412	0,316	0,224	0,141	0,1	0,141	0,224	0,316	0,412	194,04	198,43	206,57	225,00	270,00	315,00	333,43	341,57	345,96
0,447	0,361	0,283	0,224	0,2	0,224	0,283	0,361	0,447	206,57	213,69	225,00	243,43	270,00	296,57	315,00	326,31	333,43
0,5	0,424	0,361	0,316	0,3	0,316	0,361	0,424	0,5	216,87	225,00	236,31	251,57	270,00	288,43	303,69	315,00	323,13
0,566	0,5	0,447	0,412	0,4	0,412	0,447	0,5	0,566	225,00	233,13	243,43	255,96	270,00	284,04	296,57	306,87	315,00

a) ρ

b) θ

Fig. 23 Coordenadas polares obtenidas de los elementos de la matriz S

- Usando las coordenadas θ y la tabla 4 se calcula la longitud del radio de la córnea en dicha orientación.
- Ese radio se divide en un número de segmentos iguales al número de regiones deseadas, y cada segmento posee una longitud específica; además se determina en qué parte se encuentra cada píxel, y, finalmente,
- Un valor entero se asigna a s_{ij} , representando el valor de la región a la que pertenece: 1 para el círculo central, 2 para el anillo más interno, 3 para el siguiente, y así sucesivamente.

Después de haber hecho la misma determinación para todos los píxeles de la matriz, se obtienen como resultado de la segmentación corneal diversos anillos radiales cuya forma coincide con la de la córnea.

El paso final consiste en el estudio de la variable X representada en la matriz original. En nuestro caso, las siguientes variables estadísticas se obtuvieron para el conjunto de elementos de la matriz X pertenecientes a cada una de las áreas definidas por la región de la matriz:

- Número de píxeles en la región
- Media
- Varianza
- Desviación estándar de la variable

Cualquier otra variable estadística podría ser añadida.

7. RECOGIDA Y DEPURACIÓN DE LOS DATOS

Los datos de las variables antedichas se recogieron en una hoja de cálculo de Excel; se tabularon disponiendo las variables en columnas y los datos de cada paciente en filas.

En primer lugar se analizó la calidad de los datos según:

- Las pérdidas de registro.
- La presencia de valores anómalos en las variables, definidos como aquellos situados por fuera de un intervalo centrado en la mediana y comprendidos entre el producto de 1,5 por la distancia intercuartílica.

El tratamiento previsto en caso de pérdidas de registro fue excluir todo el caso del análisis. En situaciones con presencia de valores anómalos, se consideraron cada uno de estos valores para determinar si se trataba de errores de registro (valores incompatibles con la variable en cuestión) o valores atípicos; en caso de errores de registro se optó por excluir todo el caso del análisis y en caso de valores atípicos se decidió mantenerlos para, posteriormente, en el análisis de los residuales de los modelo de regresión, determinar si su presencia invalidaba dicho modelo en cuyo caso serían eliminados.

8. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

La normalidad de las variables cuantitativas del estudio se verificó mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk así como merced al análisis de los diagramas de caja.

La prueba t de Student se utilizó para comparar los diversos datos cuantitativos y la prueba de Mann-Whitney en los casos que no cumplían con una distribución normal de los datos.

De cada variable cuantitativa se determinó su media, desviación estándar, mediana, deciles y cuartiles; se representó gráficamente la distribución de cada variable mediante diagramas de caja.

9. ACUERDO Y DIFERENCIAS ENTRE LA TAG, TCD Y TONOMETRÍA DE REBOTE

El acuerdo o concordancia entre la TAG, TCD y tonometría de rebote, se estableció mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para el acuerdo absoluto. Asimismo se estableció la diferencia media entre dichos sistemas de tonometría con su intervalo de confianza correspondiente.

La relación de las diferencias entre los aparatos con la magnitud de la medida se estableció mediante el método de Bland-Altman, construyendo sendas gráficas.

10. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CORNEALES EN LA TAG, TCD Y TR

La influencia de las características corneales sobre la TAG, la TCD y la TR se estableció mediante análisis de regresión lineal multivariante; a este efecto, se construyeron diversos modelos de regresión lineal, estableciéndose uno para cada grupo de la muestra, para cada sistema de tonometría y para cada modelo de segmentación corneal. En cada uno de los modelos las variables independientes (predictoras) son las mismas pero cambia la variable dependiente, siendo, en un caso la TAG, la TCD o la TR. El nivel de significación exigido fue $p < 0,05$.

10.1 VARIABLE DEPENDIENTE

La variable dependiente fue la PIO expresada en mmHg; en un modelo de regresión estaba medida por TAG en otro por TCD y en el último por TR. Las medidas de la TCD debían tener un control de calidad de $q < 3$.

10.2 VARIABLE INDEPENDIENTE

Las variables independientes fueron las mismas en los tres modelos de regresión lineal propuestos:

A. GCC determinado mediante paquimetría ultrasónica y expresado en μm .

- B. Grosor medio de toda la cornea calculado a partir de los mapas paquimétricos del Pentacam y expresado en μm .
- C. Grosor medio de las regiones corneales resultantes de la segmentación de cada modelo (expresados en μm).

10.3 MODELIZACIÓN DE LOS FENÓMENOS DE INTERACCIÓN-CONFUSIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

Con el propósito de establecer si existen fenómenos de interacción entre las variables predictoras, es decir, si unas modifican el efecto de otras, se calcularon los productos (interacciones de primer orden) entre todas las variables independientes para establecer la significación de dichas interacciones en el modelo de regresión lineal propuesto.

Para las interacciones que resultaron significativas en el paso anterior y a fin de determinar la presencia de fenómenos de confusión (desajustes en la distribución de las variables predictoras en función de las restantes), se estratificaron las variables cuantitativas en cuartiles, evaluando la diferencia entre el coeficiente de regresión del modelo máximo (con todas las interacciones que resultaron significativas en el primer paso) y el coeficiente de regresión de los modelos reducidos resultantes de eliminar secuencialmente las distintas interacciones significativas; el paso anterior se realizó para cada cuartil; si el cambio en el coeficiente de regresión entre el modelo máximo y los reducidos resultaba clínicamente relevante (para cada estrato en cuartiles), se rechazaría el modelo reducido; en caso contrario se aceptaría el modelo reducido con menor

cantidad de términos de interacción; se estableció como clínicamente relevante un cambio en el coeficiente de regresión igual o mayor al 10%.

10.4 SELECCIÓN DE LA MEJOR ECUACIÓN DE REGRESIÓN PARA ESTABLECER LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CORNEALES EN LA TAG, TCD Y TR

Las interacciones de primer orden que resultaron relevantes se incluyeron de forma fija en la ecuación de regresión para cada sistema de tonometría. Para la depuración de las restantes variables independientes, se utilizó como criterio el coeficiente de determinación ajustado (R^2 -ajustado).

10.5 ESTIMACIÓN APRIORÍSTICA DEL TAMAÑO MUESTRAL PARA LOS MODELOS DE REGRESIÓN

Se fijó el tamaño muestral en $\geq 10 \bullet q$ ($\forall q \cong n^\circ$ de variables predictoras) a fin de mantener un valor positivo en los grados de libertad (df) del estudio.

10.6 COMPROBACIÓN DE LA VALIDEZ EN LOS MODELOS DE REGRESIÓN

LINEAL PROPUESTOS. ANÁLISIS DE LOS RESIDUALES

- Identificación de valores alejados en la variable dependiente: se hizo mediante revisión de los residuales externamente estudentizados considerándose como anormal un 5% o más residuales externamente estudentizados por fuera del intervalo ± 2 .
- Detección de valores alejados en las variables independientes (predictoras): se hizo mediante análisis de los valores de influencia centrados (leverage); se consideraron anómalos aquellos casos con valor de influencia centrado superior a $2 \bullet (q+1)/n$.
- Detección de los valores alejados que afectan sustancialmente a las estimaciones de los parámetros del modelo (valores influyentes): se hizo mediante el examen de la distancia de Cook (se consideraron anómalas distancias mayores de 1), del estadístico DFBETAS (se consideraron anómalos valores superiores al cociente de 2 entre la raíz cuadrada del tamaño muestral), del estadístico DFFITS (se consideraron anómalos valores superiores a la raíz cuadrada del cociente del producto de 4 por la suma de q más 1 entre el tamaño muestral) y de la razón de covarianza considerándose anómalos valores por fuera del intervalo $1 \pm 3 \bullet (q+1)/n$.

- Comprobación del supuesto de normalidad: se verificó mediante los diagramas de cajas de los residuales estandarizados así como mediante la aplicación de los tests de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov a dichos residuales.
- Comprobación de la linealidad y homocedasticidad (exámen de los gráficos de los residuales): se representaron gráficamente los residuales externamente estudentizados en función de los valores previstos estandarizados y en función de cada una de las variables predictoras.
- Comprobación del supuesto de independencia: por un lado se representó gráficamente los residuales de cada sujeto en función de los residuales del sujeto anterior prestando atención a la aleatoriedad de la distribución de los puntos o, en su defecto, a su tendencia; por otro lado, se empleó la prueba de autocorrelación de Durbin-Watson considerándose como anómalos valores distintos de 2.
- Detección de fenómenos de colinealidad: se valoró mediante la tolerancia y el factor de incremento de la variancia (VIF) considerándose como anómalos valores inferiores a 0,1 para la primera y superiores a 10 para el segundo.

10.7 TRASFORMACIONES ALGEBRAICAS PREVISTAS EN CASO DE AUSENCIA DE VALIDEZ DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN PROPUESTOS

En caso de vulneración de los marcadores de fiabilidad previamente expuestos, se fijó, en primer lugar la retirada de los casos que generan resultados anómalos en análisis de los residuales y, si lo anterior resultaba infructuoso o insuficiente, la realización de las siguientes transformaciones algebraicas:

- Transformación logarítmica
- Transformación raíz cuadrada
- Transformación recíproca
- Transformación cuadrática
- Transformación arco seno

En caso de resultar inválidos los modelos de regresión originales y no corregirse mediante la eliminación de los casos que generan la invalidez, se previó proceder a las transformaciones algebraicas descritas reevaluándose de nuevo el modelo tras la transformación correspondiente, para elegir como definitivo el que presente mejor resultado en las pruebas de análisis de los residuales.

11. COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES CORNEALES ENTRE SUJETOS SANOS Y PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Se planteó un estudio de casos y controles en el cual los primeros fueron los voluntarios sanos y los segundos los pacientes afectos de GPAA. El análisis consistió, en primer lugar, en una comparación de medias de las variables cuantitativas entre los casos y los controles y, en segundo lugar, en un análisis de regresión logística multivariante, construyéndose cinco modelos de regresión logística multivariable (uno para cada modelo), siendo la variable dependiente pertenecer al grupo de casos o de controles y las variables predictoras, las mismas que en los modelos de regresión lineal previamente, es decir, GCC determinado mediante paquimetría ultrasónica, grosor medio de toda la córnea y grosor medio de las regiones corneales generadas en la segmentación de cada modelo.

11.1 COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES ENTRE CASOS Y CONTROLES

Se previó comparar las medias de las variables cuantitativas en estudio mediante un t-test para muestras independientes; el test de U-Mann-Whytney se reservó para comparar aquellas variables cuantitativas que vulnerasen de forma significativa los supuestos de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk).

11.2 CONSIDERACIONES SOBRE EL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Para modelar los fenómenos de interacción-confusión así como para determinar el tamaño muestral, se procedió de igual manera a la descrita en el caso de los modelos de regresión presentados en el apartado 10. Para elegir la mejor ecuación de regresión se utilizó como criterio el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC.

La validez del modelo se verificó mediante:

- Identificación de valores alejados en la variable dependiente: se hizo mediante revisión de los residuales externamente estudentizados considerándose como anormal un 5% o más residuales externamente estudentizados por fuera del intervalo ± 2 .
- Detección de valores alejados en las variables independientes (predictoras): se hizo mediante análisis de los valores de influencia centrados (leverage); se consideraron anómalos aquellos casos con valor de influencia centrado superior a $2 \bullet (q+1)/n$.
- Detección de los valores alejados que afectan sustancialmente a las estimaciones de los parámetros del modelo (valores influyentes): se hizo mediante un examen de la distancia de Cook, considerándose anómalas distancias mayores de $4/(n-q)$ y del estadístico DFBETAS (se consideraron anómalos valores superiores al cociente de 2 entre la raíz cuadrada del tamaño muestral).
- Comprobación del supuesto de linealidad: la linealidad en la relación entre la exposición y el logit de respuesta se analizó mediante representación gráfica del logit contra las variables predictoras.

- Prueba de bondad de ajuste: la concordancia entre las probabilidades encontradas en la muestra y las predichas por el modelo, se analizó mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow.

RESULTADOS

RESULTADOS

12. GENERACIÓN DE LAS VARIABLES CORNEALES

La segmentación de la cornea se realizó gracias a los mapas paquimétricos creados por el Pentacam, de tal forma que este instrumento posee un software de exportación de datos mediante el cual se representan en una hoja de cálculo Excel, el mapa de grosores corneales en dos dimensiones. Así pues, cada casilla de la hoja de cálculo se corresponde con una medida de grosor corneal perpendicular a la superficie corneal; la distancia entre cada medida, y entre las casillas de la hoja de cálculo, es de 1 μm .

En la figura 24 se puede ver un ejemplo de la hoja de cálculo con los grosores sin procesar; nótese como si se reduce al 25% del tamaño de la hoja de cálculo se pueden observar la mayor parte de los datos, que además adoptan una forma ovalada por el hecho de estar las casillas diseñadas con mayor anchura que altura.

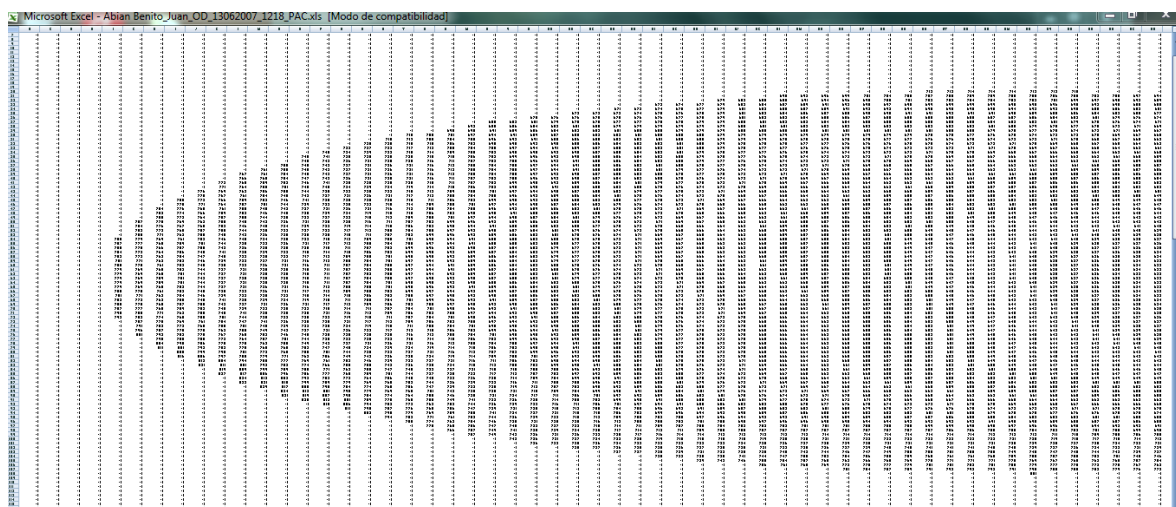


Fig. 24 Hoja de cálculo de Excel

En la figura 25 se ha sombreado en verde la zona con datos de grosor corneal; por fuera de la región correspondiente a los grosores, las casillas contienen valores nulos.

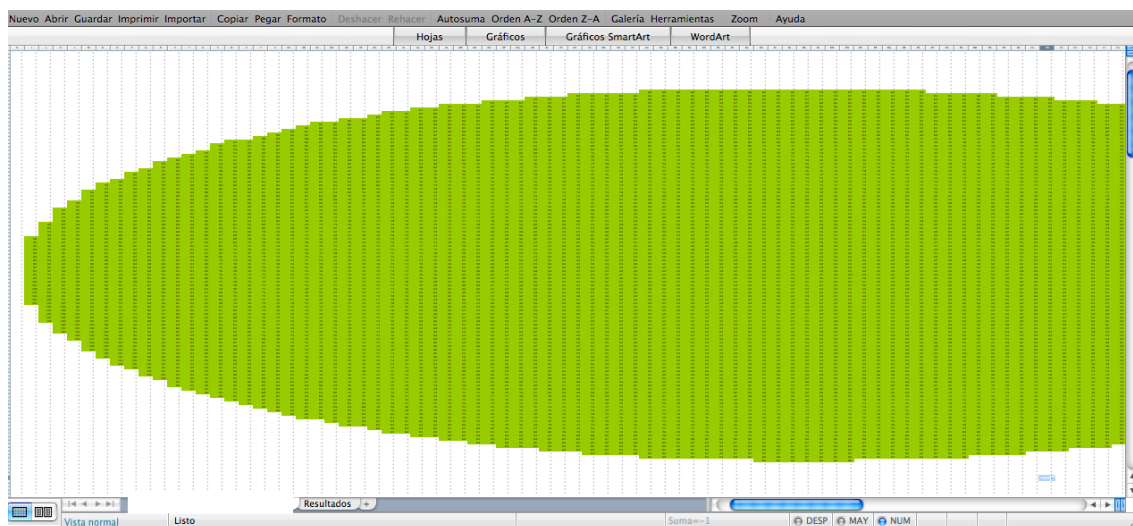


Fig. 25 Hoja de cálculo sombreada

En la figura 26 se han ajustado el tamaño de las celdas de la hoja de cálculo igualando el alto y el ancho a 0,75 cm con lo cual el aspecto de la matriz de grosores coincide con el de la superficie corneal.

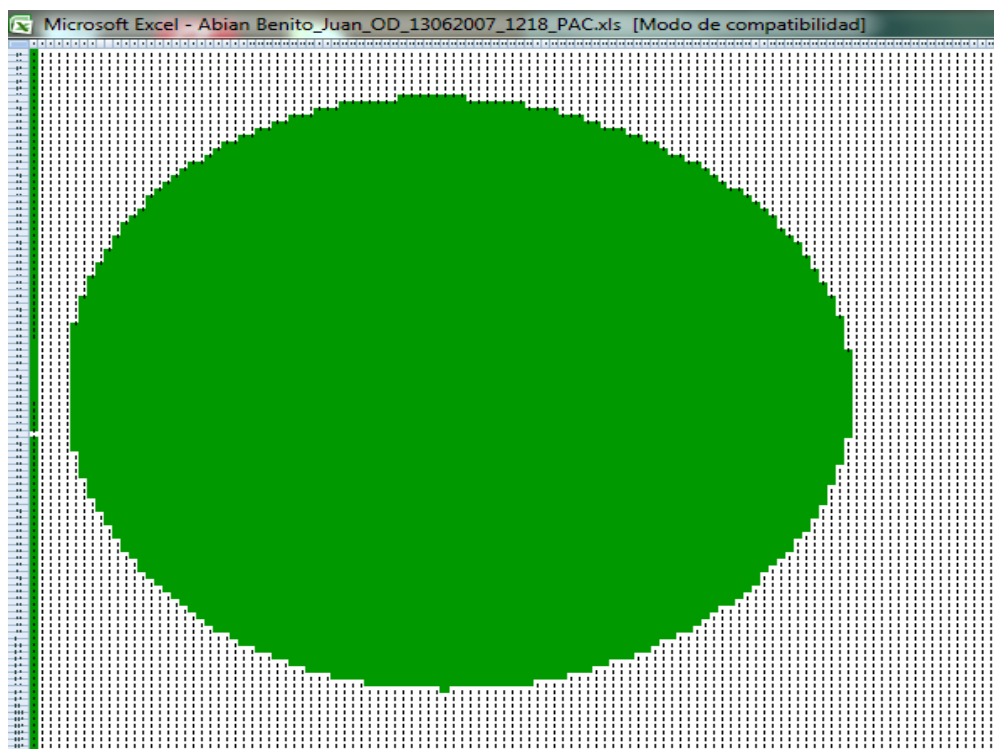


Fig. 26 Ajuste del tamaño de la hoja de cálculo

Los modelos de segmentación que hemos expuesto en este trabajo están basados en un patrón original de segmentación desarrollado previamente en la Tesis Doctoral del Doctor Federico Sáenz-Francés San Baldomero. En este modelo inédito hasta la fecha, se determinó el diámetro de los segmentos o regiones corneales, mediante el estudio de la tolerancia y el factor de incremento de la variancia en dos modelos de regresión lineal contruidos para establecer la influencia de las variables corneales en la TAG y TCD y, además, con el propósito de elegir el grosor máximo que no supusiera fenómenos de colinealidad. De ese modo se encontró que un diámetro de 1 mm ofrecía el mejor rendimiento entre tamaño y ausencia de colinealidad.

Así pues, este modelo original quedaba segmentado en circunferencias concéntricas de diámetro regular y constante, y la córnea permanecía segmentada en regiones centradas en el ápex corneal, como se representa en la figura 27, en la que se pueden observar segmentaciones de forma geométrica divididas en diferentes anillos.

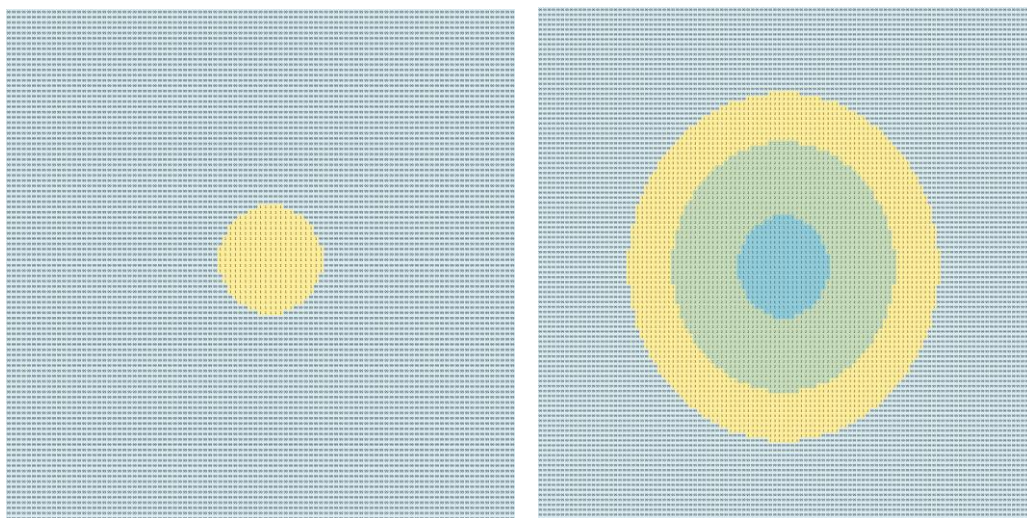


Fig. 27 Segmentación en circunferencias concéntricas

En el modelo circunferencial original la córnea quedaba segmentada en seis regiones, y como hemos dicho, centradas en el ápex corneal: una región circular de 1 mm de diámetro (zona I) y cinco anillos concéntricos de 1 mm de anchura (zonas II a VI). Estos anillos concéntricos no seguían la geometría del contorno de la córnea de cada individuo, si no la de una circunferencia pura, de manera que la segmentación de los anillos más periféricos no estaba completa, como puede observarse en la figura 28.

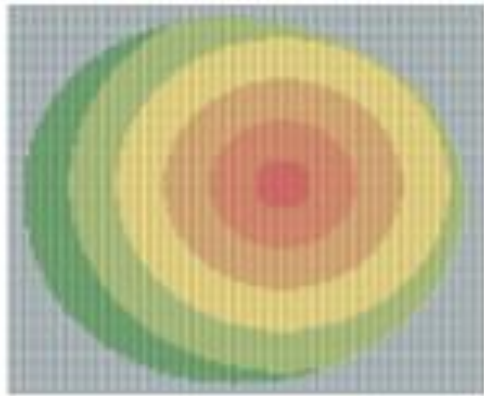


Fig. 28 Modelo circunferencial original

Con el fin de superar las limitaciones que mostraba el modelo circunferencial en cuanto a la pérdida de datos derivada de la segmentación periférica incompleta y al diámetro no homogéneo de los anillos de segmentación, así como al hecho de que el diseño no se ajustaba plenamente a la configuración de la córnea, que sigue una tendencia en el perfil más elipsoidal que puramente circunferencial, se establecieron diferentes modelos de segmentación circulares adaptados a la forma del contorno de la córnea. En la figura 29 se puede apreciar la segmentación con uno y cuatro anillos que siguen la figura de la córnea respectivamente.

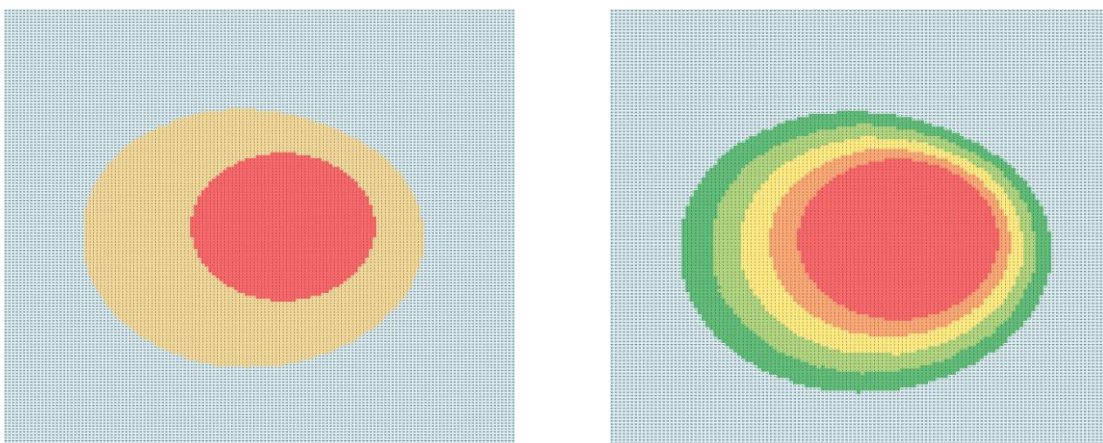


Fig. 29 Segmentación circular siguiendo el perfil corneal

En nuestro caso, en todos los modelos se ha designado a la zona circular central como zona I, y los anillos consecutivos desde el más central hasta el más apical, denominados con números romanos. De esta manera, la córnea queda segmentada en diferentes regiones centradas en el ápex corneal siendo posible la construcción de diversos modelos que siguen la geometría del contorno de la córnea de cada sujeto y que difieren en el tamaño del radio inicial y de los anillos concéntricos subsiguientes.

El primer modelo (Modelo A) fue diseñado de forma que la zona I tiene un diámetro de 1mm y el resto de la córnea ha sido dividido en 5 anillos (zonas A_I a A_VI) como se puede observar en la figura 30.

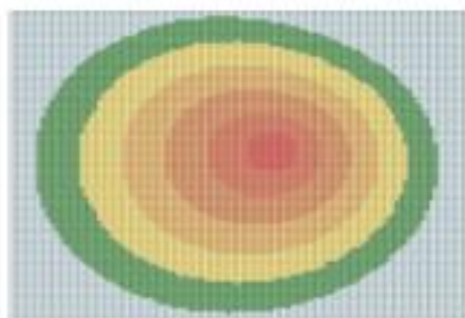


Fig. 30 Modelo A

El Modelo B dispone de un anillo central de 0,25 mm de diámetro y el resto de la córnea ha sido dividido en 9 anillos (zonas B_I a B_X), tal y como se refleja en la figura 31.

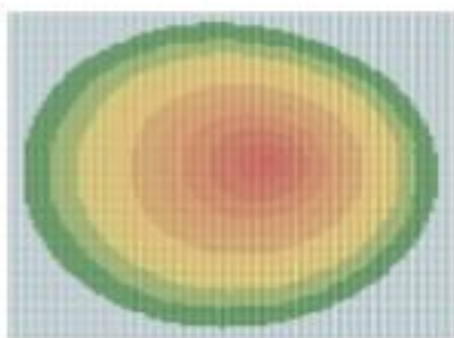


Fig. 31 Modelo B

El Modelo C posee un diámetro central de 0,75 mm y 6 anillos concéntricos (zonas C_I a C_VII).

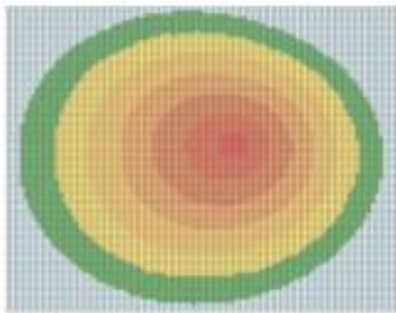


Fig. 32 Modelo C

A continuación el Modelo D dispone de un anillo central de 1,25 mm de diámetro y 3 anillos concéntricos (zonas D_I a D_IV) y el Modelo E con un anillo de 1,5 mm de diámetro central y 2 anillos concéntricos (zonas E_I a E_III). Estos Modelos han sido representados en las figuras 33 y 34 respectivamente.

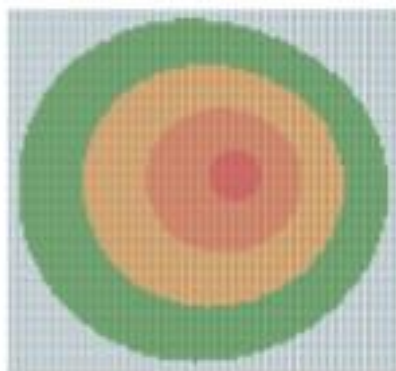


Fig. 33 Modelo D

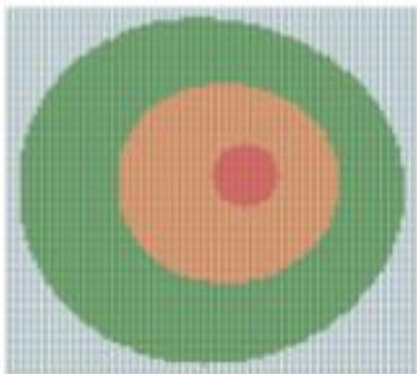


Fig. 34 Modelo E

13. TAMAÑO MUESTRAL

Al contarse con $q=11$ variables predictoras, se estimaron necesarios 120 controles y 120 casos. Casos y controles se emplearon en el modelo de regresión logística y sólo los controles en los modelos de regresión lineal.

14. DEPURACIÓN DE DATOS

126 voluntarios sanos (controles) que cumplieran con los criterios de inclusión-exclusión fueron incluidos en el estudio; mediante un proceso de aleatorización automática se incluyeron los diversos ojos seleccionados para el análisis. En 4 controles se encontró alguna pérdida de registro y fueron excluidos del análisis. Aquellos controles con valores anómalos (situados por fuera de un intervalo centrado en la mediana y comprendidos entre el producto de 1,5 por la distancia intercuartílica) pero no incompatibles con la magnitud de la variable en cuestión pueden verse en los

diagramas de caja de la distribución de las variables cuantitativas representados mediante un círculo (figuras 22-29); estos controles sí fueron incluidos en el análisis.

Atendiendo a lo anterior 122 controles entraron en el análisis.

129 pacientes con diagnóstico de GPAA que cumplieran con los criterios de inclusión-exclusión entraron en el estudio. Al igual que en grupo de los casos se analizaron los ojos seleccionados mediante un proceso de aleatorización automática. En ninguno de estos casos se encontró alguna pérdida de registro. Los casos con valores anómalos (situados por fuera de un intervalo centrado en la mediana y comprendidos entre el producto de 1,5 por la distancia intercuartílica) pero no incompatibles con la magnitud de la variable en cuestión pueden verse en los diagramas de caja de la distribución de las variables cuantitativas representados mediante un círculo (figuras 22-29); estos casos también fueron incluidos en el análisis.

Por tanto, 129 casos entraron en el análisis.

15. UNIDADES DE MEDIDA

La PIO se registro en mmHg, el GCC, el grosor medio de la córnea y los grosores medios de los diferentes modelos y de las zonas de segmentación de todos ellos en μm .

16. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

Los tests de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk no mostraron vulneración del supuesto de normalidad.

16.1 CONTROLES

Las tablas 5 y 6 muestran los datos descriptivos de las variables cuantitativas de la PIO medida con los 3 diferentes tonómetros utilizados en nuestro estudio y del grosor medio de las diferentes zonas del modelo circunferencial original.

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
TCD	17,84	17,50	3,07	10,20	27,20	15,78	17,50	19,80
TAG	16,23	16,00	4,27	9,00	31,00	14,00	16,00	19,00
TR	18,90	18,55	4,29	11,63	33,94	16,37	18,55	21,56

Tabla 5. Datos de PIO con los 3 diferentes tonómetros

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
TOTAL	660,65	660,08	41,70	543,00	762,04	636,56	660,08	687,88
ZONA_I	571,12	572,20	36,03	486,33	664,37	547,27	572,20	598,81
ZONA_II	579,98	579,19	35,67	496,87	669,68	557,46	579,19	606,45
ZONA_III	602,30	601,72	36,12	517,14	687,54	579,19	601,72	630,59
ZONA_IV	637,83	638,44	39,50	538,30	724,77	612,22	638,44	664,42
ZONA_V	685,12	688,07	46,60	561,72	783,68	657,94	688,07	714,48
ZONA_VI	746,61	746,20	51,80	611,41	865,97	721,42	746,20	777,59

Tabla 6. Datos del modelo circunferencial

Las tablas 7, 8, 9, 10 y 11 muestran los datos descriptivos de las variables cuantitativas grosor medio total y del grosor medio de cada una de las zonas de segmentación del Modelo A, B, C, D y E respectivamente, producidos en nuestro estudio.

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
A_TOTAL	664,14	665,17	42,26	543,00	770,07	639,50	665,17	691,27
A_ZONA_I	571,20	572,20	36,19	486,33	664,37	547,27	572,20	598,81
A_ZONA_II	576,40	575,69	36,34	492,71	668,48	553,14	575,69	603,20
A_ZONA_III	593,80	593,01	36,16	507,45	684,45	570,68	593,01	623,01
A_ZONA_IV	624,74	622,66	38,01	525,14	717,79	601,64	622,66	653,67
A_ZONA_V	668,09	671,97	44,78	539,98	770,90	640,70	671,97	699,09
A_ZONA_VI	731,14	734,72	53,69	569,33	864,23	699,66	734,72	761,85

Tabla 7. Datos del Modelo A

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
B_TOTAL	654,50	655,28	46,14	525,80	781,04	631,60	655,28	688,91
B_ZONA_I	564,62	566,08	38,07	470,85	678,00	531,69	566,08	596,08
B_ZONA_II	565,23	565,32	38,20	472,11	679,04	532,83	565,32	596,52
B_ZONA_III	569,68	569,00	38,12	481,87	682,90	539,34	569,00	599,99
B_ZONA_IV	579,06	576,47	38,08	502,08	692,12	550,07	576,47	609,06
B_ZONA_V	593,09	594,03	38,65	506,49	708,19	566,31	594,03	621,69
B_ZONA_VI	611,02	611,43	40,51	509,34	731,99	582,51	611,43	640,04
B_ZONA_VII	632,29	630,22	44,29	512,01	762,94	604,82	630,22	662,38
B_ZONA_VIII	657,20	659,15	49,66	517,89	797,12	626,82	659,15	690,71
B_ZONA_IX	687,86	693,06	55,03	528,82	827,13	656,68	693,06	728,16
B_ZONA_X	729,10	737,25	59,09	520,68	847,77	696,75	737,25	766,99

Tabla 8. Datos del Modelo B

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
C_TOTAL	654,52	655,32	46,14	525,80	781,05	631,62	655,32	688,91
C_ZONA_I	565,11	566,38	38,22	471,76	678,40	532,09	566,38	596,60
C_ZONA_II	568,67	567,79	38,42	479,44	682,00	537,33	567,79	599,52
C_ZONA_III	581,00	578,71	38,38	502,51	694,38	552,05	578,71	611,47
C_ZONA_IV	602,48	602,51	39,66	507,68	720,62	575,35	602,51	630,14
C_ZONA_V	631,41	629,84	44,14	511,77	761,71	604,36	629,84	661,69
C_ZONA_VI	668,19	672,20	51,67	523,99	809,06	636,28	672,20	703,41
C_ZONA_VII	720,90	728,41	58,22	522,46	844,30	689,18	728,41	757,87

Tabla 9. Datos del Modelo C

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
D_TOTAL	654,52	655,32	46,14	525,80	781,05	631,62	655,32	688,91
D_ZONA_I	566,26	567,46	38,13	474,39	679,36	533,32	567,46	598,15
D_ZONA_II	580,45	577,75	38,28	501,32	694,17	551,50	577,75	611,39
D_ZONA_III	623,26	622,72	42,49	510,79	750,51	596,24	622,72	654,38
D_ZONA_IV	699,78	704,53	55,27	525,97	830,76	667,44	704,53	737,19

Tabla 10. Datos del Modelo D

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
E_TOTAL	654,52	655,32	46,14	525,80	781,05	631,62	655,32	688,91
E_ZONA_I	567,03	568,13	38,09	476,07	680,02	534,44	568,13	599,20
E_ZONA_II	595,19	596,40	38,97	504,94	712,65	568,59	596,40	623,10
E_ZONA_III	684,12	685,59	52,18	527,61	815,65	654,19	685,59	721,28

Tabla 11. Datos del Modelo E

16.2 CASOS

En las tablas 12 y 13 se observan las variables cuantitativas de la PIO en casos con GPAA y pudiendo estar sometidos a tratamiento hipotensor. Dicha PIO fue medida con los 3 diferentes tonómetros utilizados en nuestro estudio. Además se reflejan los datos de grosor medio de las diferentes zonas del modelo circunferencial original en el grupo de los casos.

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
TCD	19,47	19,65	3,34	10,90	30,40	17,38	19,65	21,33
TAG	16,52	16,00	3,25	8,00	25,00	14,00	16,00	18,25
TR	19,15	18,69	3,30	10,65	27,65	16,75	18,69	21,02

Tabla 12. Datos de PIO con los 3 diferentes tonómetros

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
TOTAL	636,03	631,41	49,38	525,80	765,99	601,51	631,41	664,10
ZONA_I	552,94	549,77	41,50	450,49	643,27	523,57	549,77	581,29
ZONA_II	562,35	559,40	41,30	467,88	655,72	534,97	559,40	588,57
ZONA_III	584,47	579,55	42,28	490,96	701,31	557,75	579,55	608,62
ZONA_IV	617,06	613,67	45,85	509,99	752,30	584,35	613,67	639,17
ZONA_V	660,09	661,67	52,30	528,50	808,36	625,48	661,67	690,40
ZONA_VI	720,46	720,53	60,02	561,72	886,04	679,23	720,53	757,37

Tabla 13. Datos del modelo circunferencial

Las tablas 14, 15, 16, 17 y 18 muestran los datos descriptivos de las variables cuantitativas grosor medio total y del grosor medio de cada una de las zonas de segmentación del Modelo A, B, C, D y E respectivamente, del grupo de los casos.

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
A_TOTAL	638,57	635,07	49,94	525,80	765,97	605,73	635,07	667,52
A_ZONA_I	552,91	549,77	41,43	450,49	643,27	523,57	549,77	580,95
A_ZONA_II	558,32	555,42	41,08	460,23	647,52	529,35	555,42	584,79
A_ZONA_III	575,80	572,76	41,16	485,45	678,41	549,28	572,76	599,72
A_ZONA_IV	604,35	599,09	43,70	509,86	726,84	574,48	599,09	629,88
A_ZONA_V	641,99	637,02	51,16	519,53	785,81	611,42	637,02	669,12
A_ZONA_VI	698,86	694,24	63,80	523,34	860,08	658,80	694,24	736,29

Tabla 14. Datos del Modelo A

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
B_TOTAL	647,26	644,00	50,17	542,97	781,04	608,79	644,00	678,48
B_ZONA_I	555,09	550,62	42,60	448,23	678,00	524,77	550,62	580,77
B_ZONA_II	555,46	550,62	42,48	448,68	679,04	525,07	550,62	581,69
B_ZONA_III	559,58	555,17	42,17	456,63	682,90	530,67	555,17	585,25
B_ZONA_IV	568,70	564,70	41,86	473,90	692,12	539,49	564,70	594,82
B_ZONA_V	582,74	580,48	41,95	487,77	708,19	552,49	580,48	609,44
B_ZONA_VI	601,16	600,78	43,02	503,02	731,99	569,96	600,78	626,68
B_ZONA_VII	623,53	621,63	45,87	524,30	762,94	589,83	621,63	653,89
B_ZONA_VIII	650,04	648,36	50,99	538,79	797,12	614,19	648,36	679,57
B_ZONA_IX	682,54	680,60	57,89	552,28	827,13	640,59	680,60	719,73
B_ZONA_X	725,21	718,96	66,42	575,77	884,06	674,62	718,96	775,26

Tabla 15. Datos del Modelo B

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
C_TOTAL	647,27	644,05	50,17	543,00	781,05	608,79	644,05	678,48
C_ZONA_I	555,47	551,16	42,58	448,96	678,40	525,00	551,16	581,09
C_ZONA_II	558,53	553,86	42,28	454,81	682,00	529,39	553,86	584,42
C_ZONA_III	570,48	566,19	41,85	477,27	694,38	541,54	566,19	596,79
C_ZONA_IV	592,25	589,86	42,36	495,76	720,62	560,24	589,86	618,18
C_ZONA_V	622,53	620,59	45,71	523,60	761,71	588,47	620,59	652,85
C_ZONA_VI	661,69	659,99	53,35	543,88	809,06	622,80	659,99	695,21
C_ZONA_VII	716,89	710,25	64,56	571,62	871,63	668,34	710,25	762,47

Tabla 16. Datos del Modelo C

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
D_TOTAL	647,27	644,05	50,17	543,00	781,05	608,79	644,05	678,48
D_ZONA_I	556,58	552,39	42,50	451,14	679,36	525,87	552,39	581,99
D_ZONA_II	570,02	565,92	41,88	476,40	694,17	540,74	565,92	595,88
D_ZONA_III	614,08	613,29	44,55	516,30	750,51	580,98	613,29	641,67
D_ZONA_IV	695,07	689,75	59,60	560,79	834,70	653,29	689,75	730,98

Tabla 17. Datos del Modelo D

	Media	Mediana	Desv. St	Mínimo	Máximo	Percentil		
						25.00	50.00	75.00
E_TOTAL	647,27	644,05	50,17	543,00	781,05	608,79	644,05	678,48
E_ZONA_I	557,31	553,03	42,46	452,59	680,02	527,06	553,03	582,59
E_ZONA_II	584,99	581,87	42,15	491,12	712,65	554,39	581,87	611,00
E_ZONA_III	678,52	672,48	55,79	554,20	815,65	638,98	672,48	714,33

Tabla 18. Datos del Modelo E

Las figuras 35 a 42 muestran los diagramas de caja de la distribución de las variables cuantitativas en controles y casos.

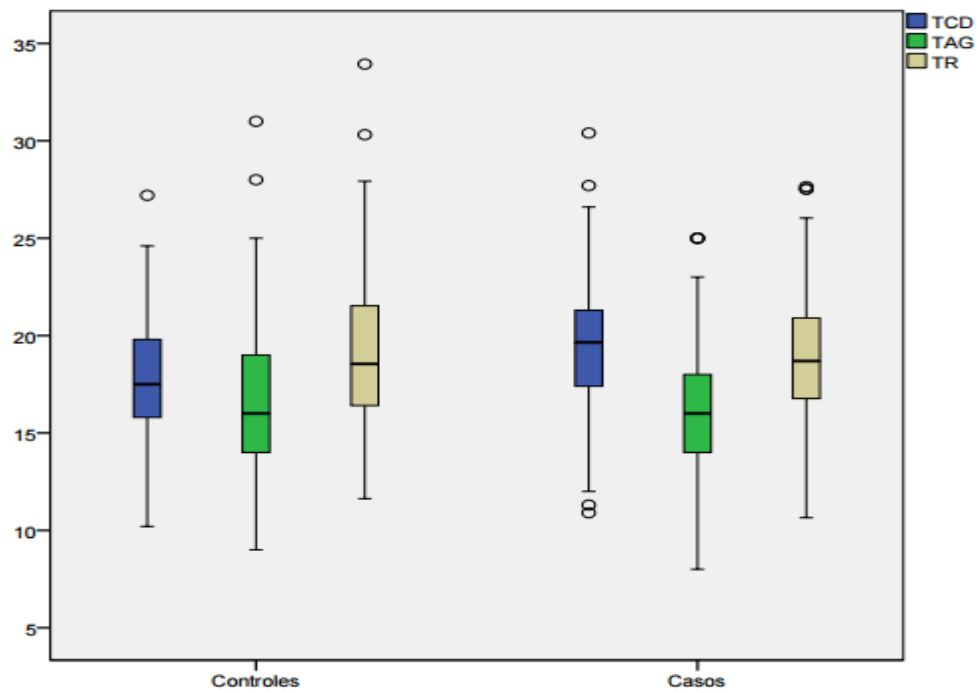


Fig. 35 Variable PIO medida con TAG, TCD y TR

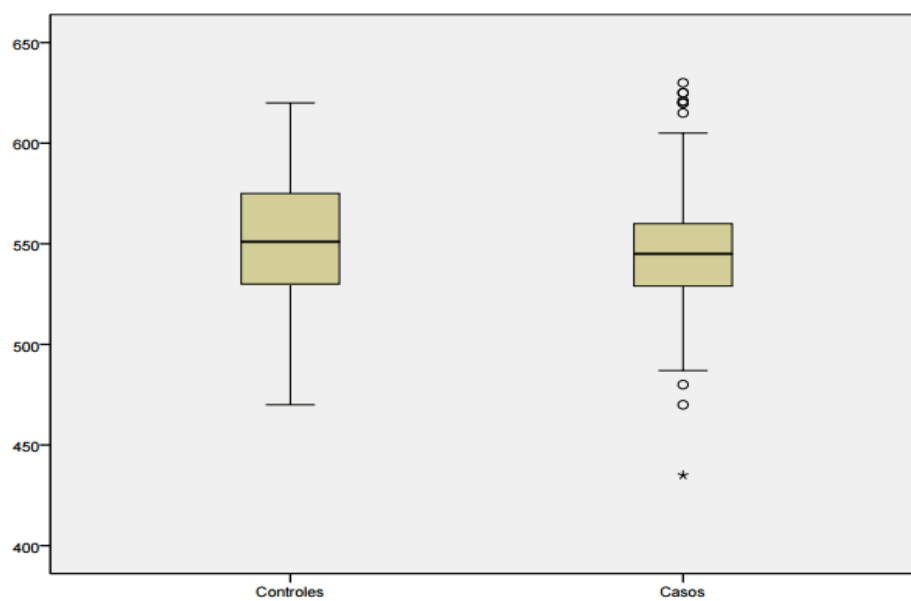


Fig. 36 Variable grosor corneal total medido con PU

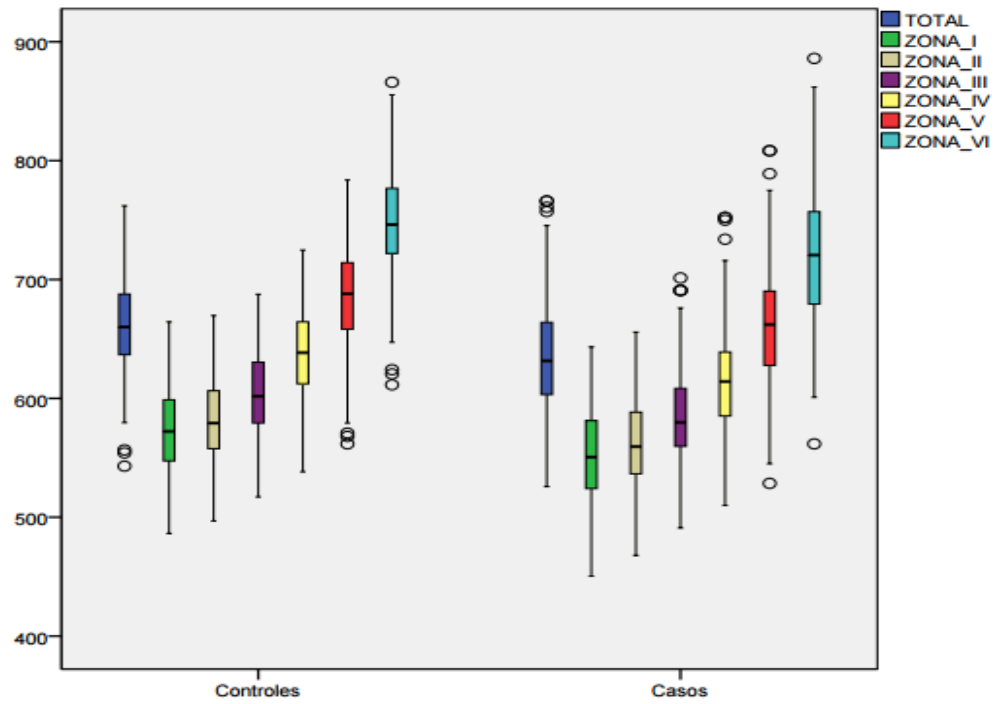


Fig. 37 Variable grosor medio de la segmentación del modelo circunferencial

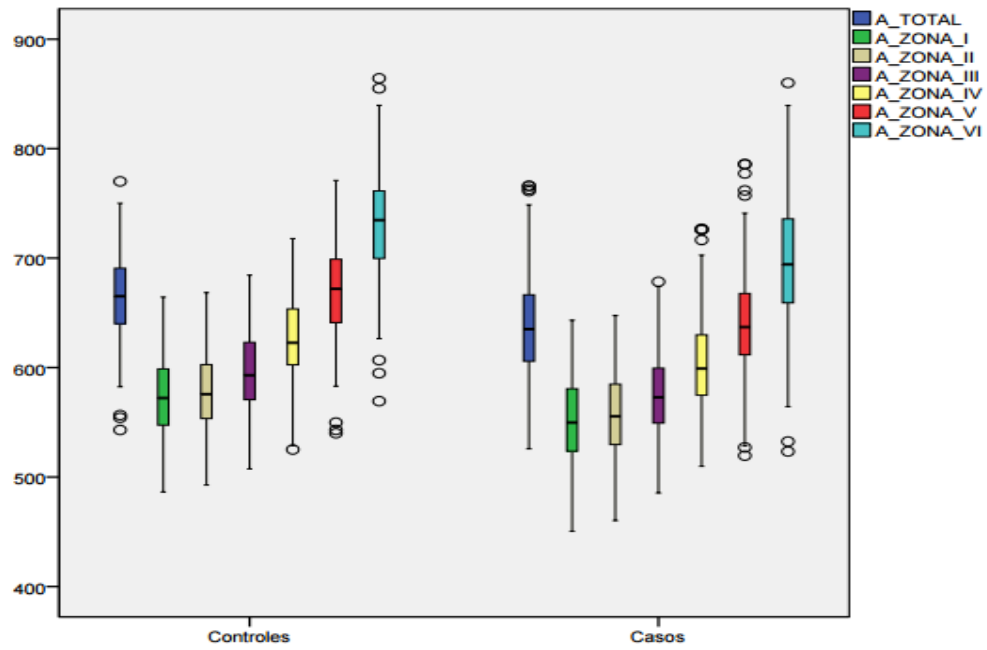


Fig. 38 Variable grosor medio de la segmentación del Modelo A

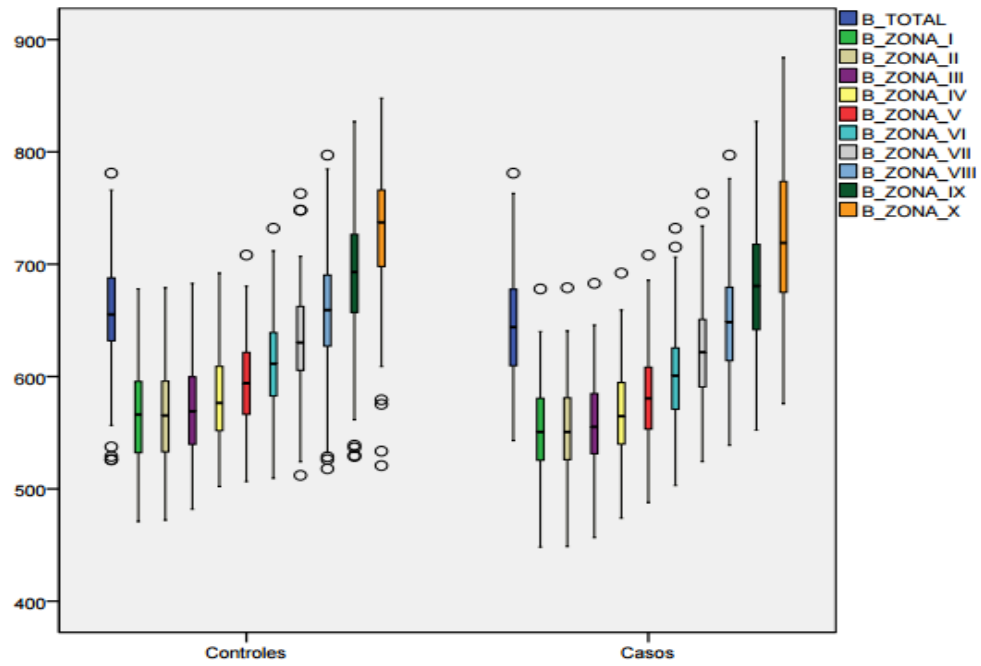


Fig. 39 Variable grosor medio de la segmentación del Modelo B

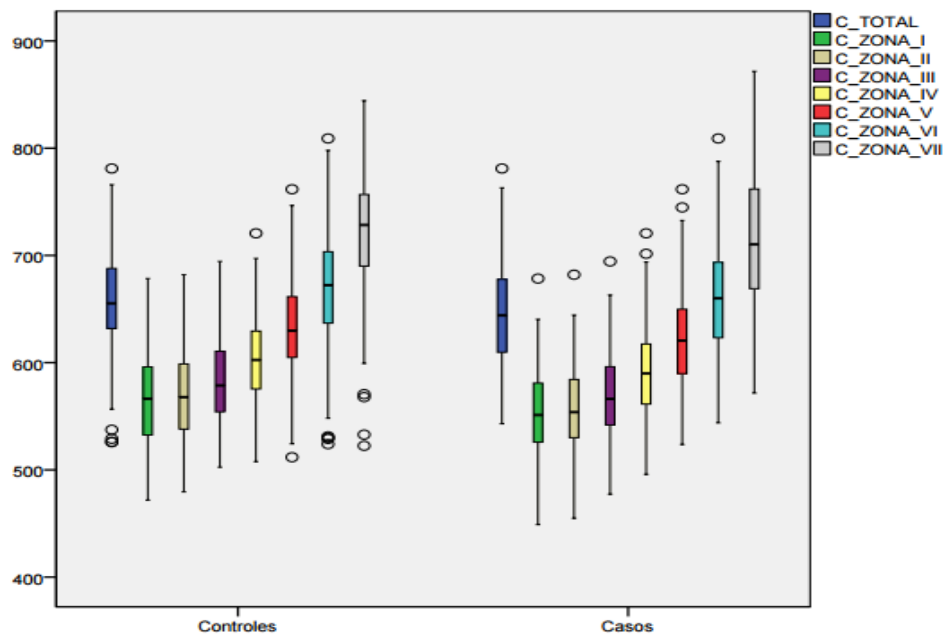


Fig. 40 Variable grosor medio de la segmentación del Modelo C

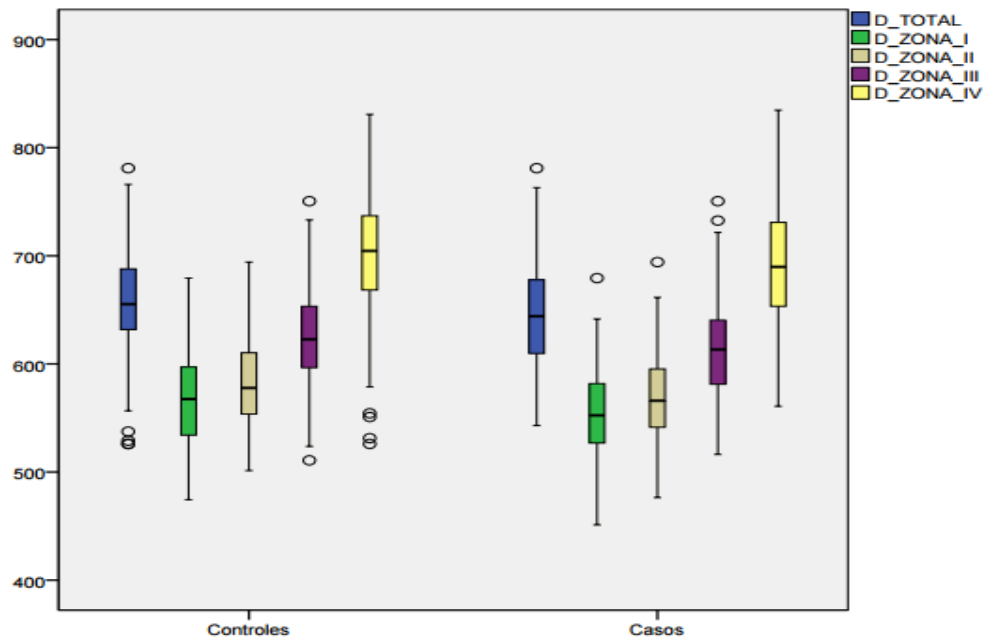


Fig. 41 Variable grosor medio de la segmentación del Modelo D

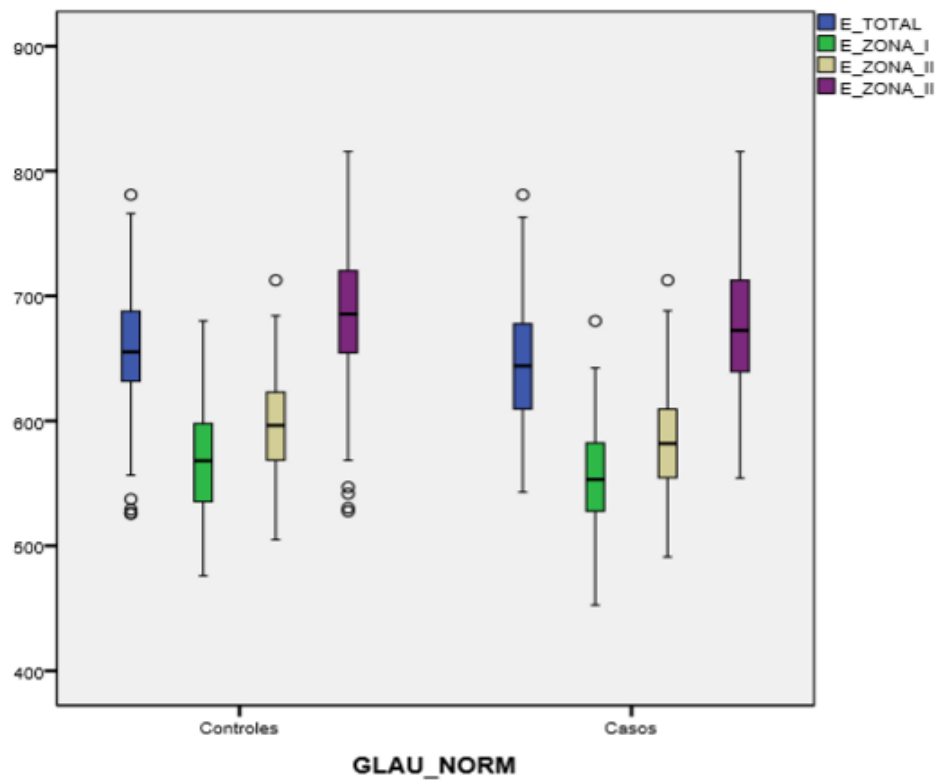


Fig. 42 Variable grosor medio de la segmentación del Modelo E

17. ACUERDO ENTRE LA TAG, LA TCD Y LA TR (muestra de controles)

El grado de concordancia (acuerdo) cuantificado mediante el CCI para el acuerdo absoluto de los tres tonómetros fue de 73,1% (intervalo de confianza al 95% (IC95% 68,1-77,7)).

17.1 ACUERDO ENTRE TAG-TCD

El grado de concordancia (acuerdo) cuantificado mediante el CCI para el acuerdo absoluto entre la TAG y TCD fue de 58,2% (intervalo de confianza al 95% (IC95%) 49,4-65,9).

A fin de establecer la relación de las diferencias de la medida entre ambos instrumentos con la magnitud de la PIO, se construyó una gráfica de Bland-Altman que puede verse en la figura 44.

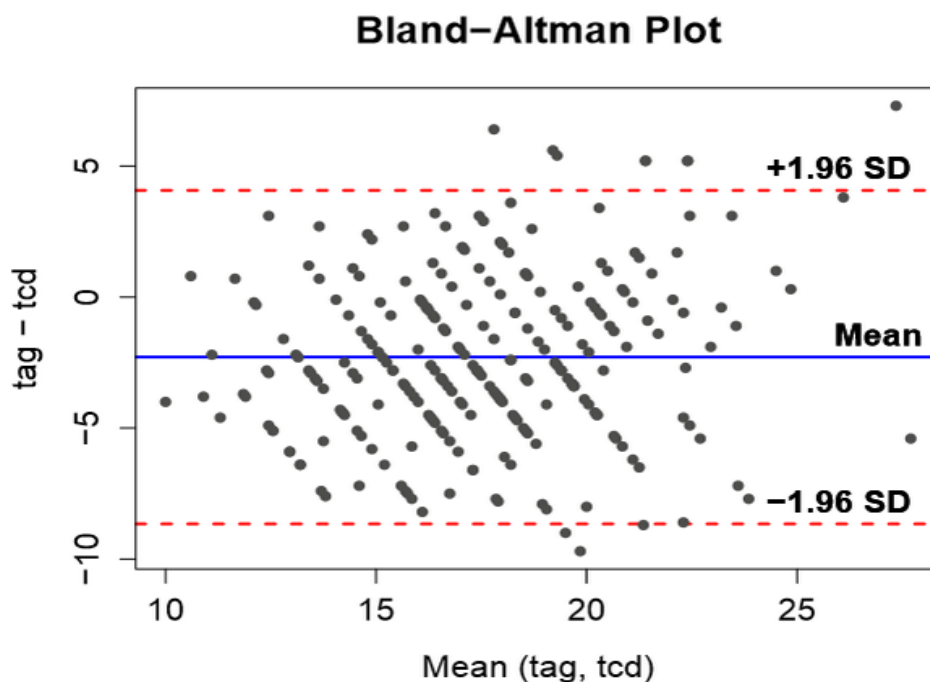


Fig. 44: La línea azul se corresponde con la media (-2,29) de la diferencia entre las medidas de la TAG y la TCD; las líneas rojas se corresponden con los límites de acuerdo al 95% (-8,65-4,07).

17.2 ACUERDO ENTRE TAG-TR

El grado de concordancia (acuerdo) cuantificado mediante el CCI para el acuerdo absoluto entre la TAG y TR fue de 91,1% (intervalo de confianza al 95% (IC95%) 87,8-94,3).

A fin de establecer la relación de las diferencias de la medida entre ambos instrumentos con la magnitud de la PIO, se construyó una gráfica de Bland-Altman que puede verse en la figura 45.

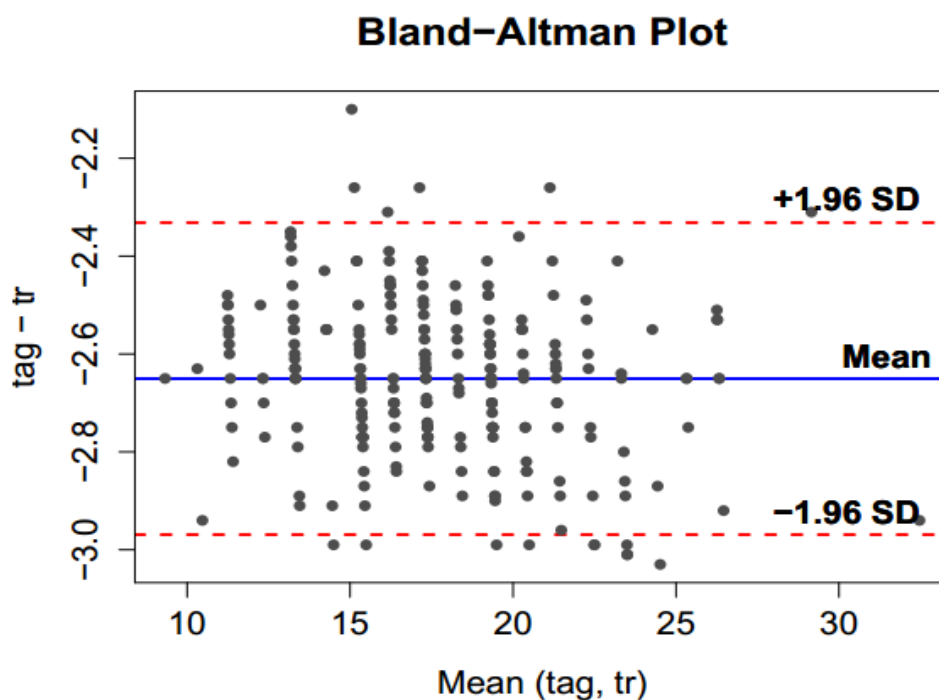


Fig. 45: La línea azul se corresponde con la media (-2,65) de la diferencia entre las medidas de la TAG y la TR; las líneas rojas se corresponden con los límites de acuerdo al 95% (-2,96- (-2,33)).

17.3 ACUERDO ENTRE TCD-TR

El grado de concordancia (acuerdo) cuantificado mediante el CCI para el acuerdo absoluto entre la TCD y TR fue de 60,1% (intervalo de confianza al 95% (IC95%) 55,4-63,9).

A fin de establecer la relación de las diferencias de la medida entre ambos instrumentos con la magnitud de la PIO, se construyó una gráfica de Bland-Altman que puede verse en la figura 46.

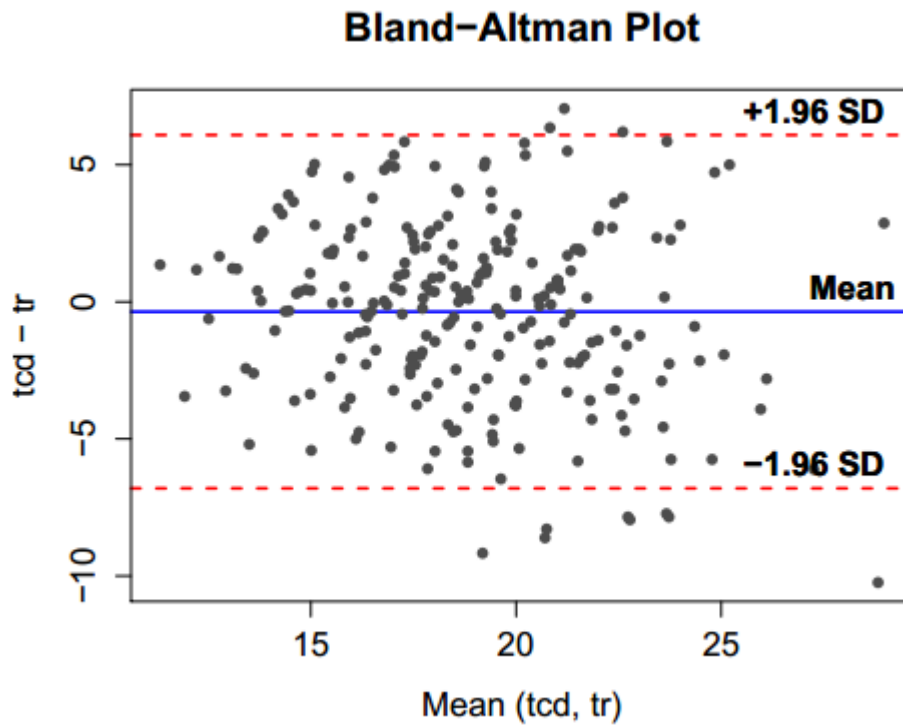


Fig. 46: La línea azul se corresponde con la media (-0,35) de la diferencia entre las medidas de la TCD y la TR; las líneas rojas se corresponden con los límites de acuerdo al 95% (-6,80-6,08).

18. ANÁLISIS DEL EFECTO DE LAS VARIABLES CORNEALES EN LA PIO DETERMINADA MEDIANTE TAG, TCD Y TR: MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL

18.1 MODELIZACIÓN DE LOS FENÓMENOS DE INTERACCIÓN-CONFUSIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES DEL MODELO DE REGRESIÓN LINEAL

En los tres casos estudiados, tanto en la TAG, como la TCD así como en la TR, la inclusión en el modelo de regresión de, además de todas las variables independientes, las interacciones de primer orden entre las mismas (producto), produjo un incremento en el coeficiente de determinación (R^2) tanto en casos como en controles, que resultó no ser estadísticamente significativo ($p>0,05$), por lo que se descartó la presencia de fenómenos de interacción y/o interacción-confusión para estos modelos.

18.2 R^2 DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL

Sin embargo, la R^2 se mostró significativa en el Modelo A para la TAG y la TCD tanto en casos como en controles, y en todos los modelos para la TR también en ambas muestras. A continuación mostramos los valores de R^2 ajustada estadísticamente significativos para la regresión lineal con los tres sistemas de tonometría:

Modelos de regresión lineal			R ² ajustada (%)	Significación (p)
Tonómetro	Modelo de segmentación	Muestra		
TAG	A	Controles	10,6	<0,0001
TAG	A	Casos	6,7	0,02
TCD	A	Controles	7,4	0,03
TCD	A	Casos	2,9	0,04
TR	Todos los modelos	Controles	11,5	<0,0001
TR	Todos los modelos	Casos	10,6	<0,0001

Tabla 19. R² significativa en los modelos de regresión lineal

18.3 SELECCIÓN DE LA MEJOR ECUACIÓN DE REGRESIÓN LINEAL

En base al coeficiente de determinación ajustado (R²-ajustado) se seleccionó de forma automática la mejor ecuación de regresión para los diversos modelos de regresión lineal multivariante (TAG, TCD y TR).

Los parámetros de las ecuaciones de regresión pueden verse en las tablas 20 a 25.

Para la TAG y en controles

Variables	Coef B	IC95% B-	IC95% B+
<i>GCC</i>	0,043	0,017	0,007
<i>Grosor III</i>	-0,045	-0,069	-0,022
<i>Modelo A</i>			

Tabla 20: Coeficientes de la ecuación de regresión del modelo para la TAG en controles. B: coeficiente de regresión; IC95%-: extremo inferior del intervalo de confianza de B al 95%; IC95%+: extremo superior del intervalo de confianza de B al 95%; Grosor III: grosor medio de la zona III del Modelo A.

Para la TAG y casos

Variables	Coef B	IC95% B-	IC95% B+
<i>GCC</i>	0,025	0,009	0,041
<i>Grosor III</i>	-0,033	-0,058	-0,015
<i>Modelo A</i>			

Tabla 21: Coeficientes de la ecuación de regresión del modelo para la TAG en casos. B: coeficiente de regresión; IC95%-: extremo inferior del intervalo de confianza de B al 95%; IC95%+: extremo superior del intervalo de confianza de B al 95%; Grosor III: grosor medio de la zona III del Modelo A.

Para la TCD y controles

Variables	Coef B	IC95% B-	IC95% B+
<i>Grosor IV</i>	-0,029	-0,045	-0,012
<i>Modelo A</i>			

Tabla 22: Coeficientes de la ecuación de regresión del modelo para la TCD en controles. Véanse las leyendas de la tabla 7. Grosor IV: grosor medio de la zona IV del Modelo A.

Para la TCD y casos

Variables	Coef B	IC95% B-	IC95% B+
<i>Grosor IV</i>	-0,012	-0,26	-0,004
<i>Modelo A</i>			

Tabla 23: Coeficientes de la ecuación de regresión del modelo para la TCD en casos. Véanse las leyendas de la tabla 18. Grosor IV: grosor medio de la zona IV del Modelo A.

Para la TR y controles

Variables	Coef B	IC95% B-	IC95% B+
<i>GCC</i>	0,089	0,045	0,103

Tabla 24: Coeficientes de la ecuación de regresión del modelo para la TR en controles. Véanse las leyendas de la tabla 18. GCC: grosor corneal central.

Para la TR y casos

Variables	Coef B	IC95% B-	IC95% B+
<i>GCC</i>	0,081	0,039	0,988

Tabla 25: Coeficientes de la ecuación de regresión del modelo para la TR en casos.

Véanse las leyendas de la tabla 18. GCC: grosor corneal central.

Así la ecuación de regresión lineal para la TAG en controles y casos respectivamente resulta:

$$TAG = 30,89 + 0,043 * (GCC) - 0,045 * (\text{Grosor medio zona III del Modelo A}).$$

$$TAG = 6,6 + 0,025 * (GCC) - 0,033 * (\text{Grosor medio zona III del Modelo A}).$$

Y la ecuación de regresión lineal para la TCD en controles y casos respectivamente:

$$TCD = 30,27 - 0,029 * (\text{Grosor medio zona IV del Modelo A}).$$

$$TCD = 18,76 - 0,012 * (\text{Grosor medio zona IV del Modelo A}).$$

Por último, la ecuación de regresión lineal para la TR en controles y casos respectivamente resulta:

$$TR = 32,19 + 0,089 * (GCC).$$

$$TR = 8,01 + 0,081 * (GCC).$$

18.4 COMPROBACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL. ANÁLISIS DE LOS RESIDUALES

Teniendo en cuenta las premisas para comprobar la validez de los modelos de regresión lineal, se identificaron los valores alejados en cada variable dependiente, que representaran un valor residual externamente estudentizado y situado por fuera del intervalo ± 2 en los tres diferentes tipos de tonometría.

En los tres casos (TAG, TCD y TR) el porcentaje fue menor de 5%.

Además, se detectaron los valores alejados en las variables independientes (predictoras): el valor de $2 \bullet (q+1)/n = 26/126 = 0,206 \quad \forall q=12$ (número de variables predictoras) es el límite por debajo del cual deben situarse los valores de influencia centrados en caso de no representar valores alejados en las variables independientes, no excediendo el límite citado con los diferentes sistemas de tonometría.

Se comprobaron los valores alejados que afectaban sustancialmente a las estimaciones de los parámetros del modelo (valores influyentes) no superándose los puntos de corte de la distancia de Cook, los estadísticos DFBETAS y DFFITS y la razón de covarianzas.

Teniéndose en cuenta la comprobación del supuesto de normalidad, así como de los supuestos de linealidad y homocedasticidad, y del supuesto de independencia, y descartándose la presencia de fenómenos de colinealidad, los resultados de los análisis de los residuales de los modelos de regresión lineal propuestos nos permitieron afirmar que eran válidos, descartándose la necesidad de emplear transformaciones algebraicas.

19. COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES CORNEALES ENTRE CASOS Y CONTROLES

19.1 COMPARACIÓN DE LAS MEDIAS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS

Tras comprobar que las variables cuantitativas no vulneraban los supuestos de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) y dado el tamaño muestral, el test empleado para comparar las medias de las variables cuantitativas fue el t-test para muestras independientes. La comparación de las variables entre los sujetos normales y los glaucomas (controles menos casos), y tras asumirse homocedasticidad de las dos muestras por medio del test de Levene, se reveló la presencia de diferencias estadísticamente significativas en las medias de los grosores de las zonas I (17,93 μm ; CI 95%: 8,17-27,69), V (25,52 μm ; CI 95%: 13,43-37,61) y VI (31,78 μm ; CI 95%: 16,99-46,58) del Modelo A. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros medidos con este test.

En la tabla 26 se muestran las diferencias de las variables entre las dos poblaciones y su intervalo de confianza. En la figura 47 se muestra la distribución de las variables en las que existió diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos poblacionales (grosores medios de la las zonas I, V y VI del Modelo A).

t-test para muestras independientes				
	Diferencias: controles menos casos			
	valor de p	Diferencia media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	
			Límite inferior	Límite superior
GCC	,05	8,34	-,08	16,76
Grosor medio	,07	16,83	-1,67	35,32
A_I	,04	13,60	,58	26,63
A_II	,29	9,92	-8,41	28,24
A_III	,41	8,51	-11,97	29,00
A_IV	,18	12,44	-5,60	30,47
A_V	,04	19,00	1,24	36,76
A_VI	,01	25,05	5,08	45,02
B_I	,43	5,20	7,86	18,25
B_II	,66	3,55	-12,25	19,31

B_III	,82	2,10	-16,61	20,82
B_IV	,90	1,32	-19,22	21,86
B_V	,90	1,30	-19,29	21,89
B_VI	,84	1,91	-16,99	20,81
B_VII	,80	2,24	-14,87	19,35
B_VIII	,92	,91	-16,78	18,59
B_IX	,87	-1,66	-21,57	18,25
B_X	,82	-2,28	-22,34	17,79
C_I	,43	5,24	-7,91	18,39
C_II	,74	2,92	-14,50	20,34
C_III	,88	1,58	-18,77	21,94
C_IV	,87	1,66	-18,19	21,52
C_V	,80	2,20	-15,12	19,53
C_VI	,99	-,12	-18,74	18,50

C_VII	,81	-2,44	-22,58	17,71
D_I	,45	5,14	-8,18	18,47
D_II	,86	1,76	-18,13	21,64
D_III	,84	1,87	-16,24	19,98
D_IV	,85	-1,88	-21,44	17,67
E_I	,46	5,02	-8,49	18,54
E_II	,86	1,78	-17,75	21,30
E_III	,92	-1,03	-19,97	17,91

Tabla 26. Diferencias de las variables e IC

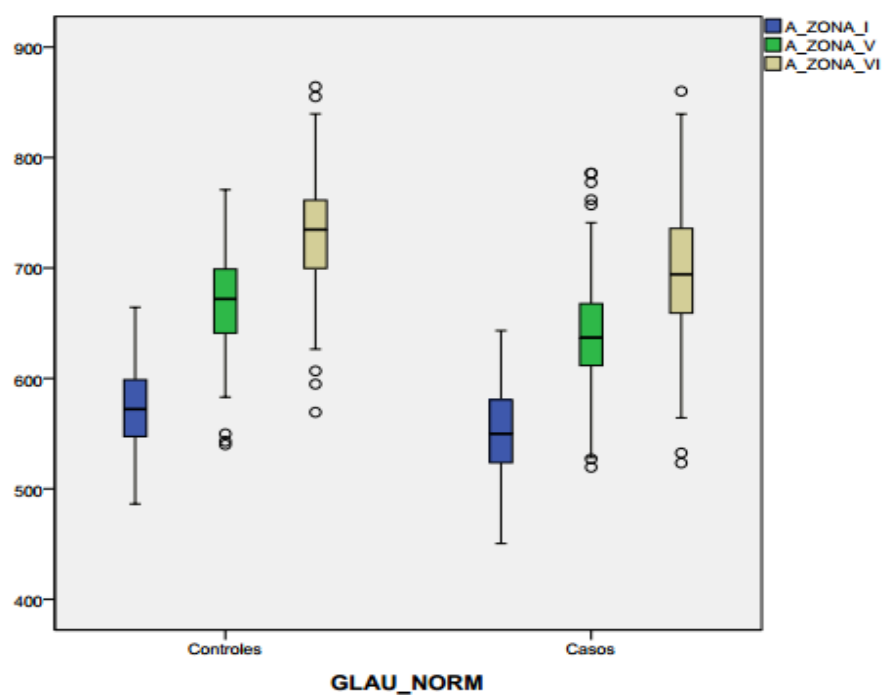


Fig. 47 Distribución de las variables significativas

19.2 MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA ESTABLECER LA CAPACIDAD DISCRIMINANTE ENTRE CASOS Y CONTROLES DE LAS VARIABLES CORNEALES EN LOS DISTINTOS MODELOS DE SEGMENTACIÓN

Para la realización de la regresión logística binaria, una importante consideración es que se construyeron tantos modelos de regresión logística como modelos de segmentación poseían nuestros 5 diferentes Modelos (A-E). De tal forma que en todos ellos, la variable dependiente (padecer o no glaucoma) es dicotómica y permanece estática, mientras que las variables predictoras son generadas con las respectivas segmentaciones y difieren según los distintos modelos (Grosor zona I Modelo A, Grosor zona II Modelo B, etc).

19.3 ANÁLISIS DE LOS FENÓMENOS DE INTERACCIÓN-CONFUSIÓN EN LOS MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

El análisis de los diferentes modelos de regresión logística, demostró que las interacciones de primer orden (producto) entre las variables predictoras no eran estadísticamente significativas en todos los modelos. La estratificación en cuartiles reveló la ausencia de confusión entre dichas variables predictoras.

A continuación se muestra la tabla con los valores de la R^2 Nagelkerke que indican el porcentaje de variación explicado para la regresión logística de cada modelo, del A al E, constituyendo un indicador adecuado para reflejar la bondad del ajuste global de cada modelo.

MODELO	NAGELKERKE R ² (%)
A	16,41
B	7,52
C	3,88
D	4,55
E	2,51

Tabla 27. R² Nagelkerke de cada modelo

19.4 RESULTADOS DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

El estudio de los distintos modelos de regresión logística creados para determinar la capacidad discriminante (entre controles sanos y casos de GPAA) de las variables corneales estudiadas, empleando como criterio de selección de la mejor ecuación de regresión, el AUC de la curva ROC, reveló como significativas, la media del grosor corneal y los grosores de las zonas de segmentación A_III, A_IV, A_V y A_VI del Modelo A. Además también resultaron significativas la media del grosor corneal y los grosores de las zonas de segmentación B_IV, B_VI, B_VIII y B_X. del Modelo B. También los grosores de la zona de segmentación C_V y C_VI del Modelo C y la media del grosor corneal y los grosores de la zona de segmentación D_II y D_IV del Modelo D.

Los parámetros de estos modelos de regresión se muestran en la tabla 28; el

Modelo A resultó ser el más eficiente en cuanto a la capacidad de discriminación, obteniéndose un AUC de la curva ROC en dicho modelo de 0,716 (IC 95%: 0,64-0,771). La sensibilidad de este modelo para diagnosticar GPAA fue del 68,8% y su especificidad del 67,2%.

Modelo	Sensibilidad	Especificidad	AUC de ROC	IC 95% para el AUC de ROC		Variables significativas del modelo	OR	IC 95% para el OR	
A	68.8	67.2	0.716	0.64	0.771	Grosor corneal medio	0.32	0.14	0.72
						A_III	1.28	1.01	1.63
						A_IV	1.25	1.1	1.44
						A_V	1.31	1.01	1.69
						A_VI	1.47	1.12	1.94
B	64.8	52.9	0.636	0.567	0.706	Grosor corneal medio	11.09	1.59	77.56
						B_IV	0.62	0.41	0.93
						B_VI	0.72	0.56	0.91
						B_VIII	0.38	0.17	0.85
						B_X	0.53	0.32	0.89
C	62.5	48.7	0.586	0.515	0.658	C_V	0.93	0.88	0.99
						C_VI	1.04	1.01	1.07
D	65.6	47.1	0.585	0.513	0.656	Grosor corneal medio	0.9	0.81	0.99
						D_II	1.04	1.01	1.07
						D_IV	1.07	1.01	1.16
E	67.2	37	0.549	0.476	0.621	Ninguno			

Tabla 28. Odds ratio significativas de las variables en ambas muestras

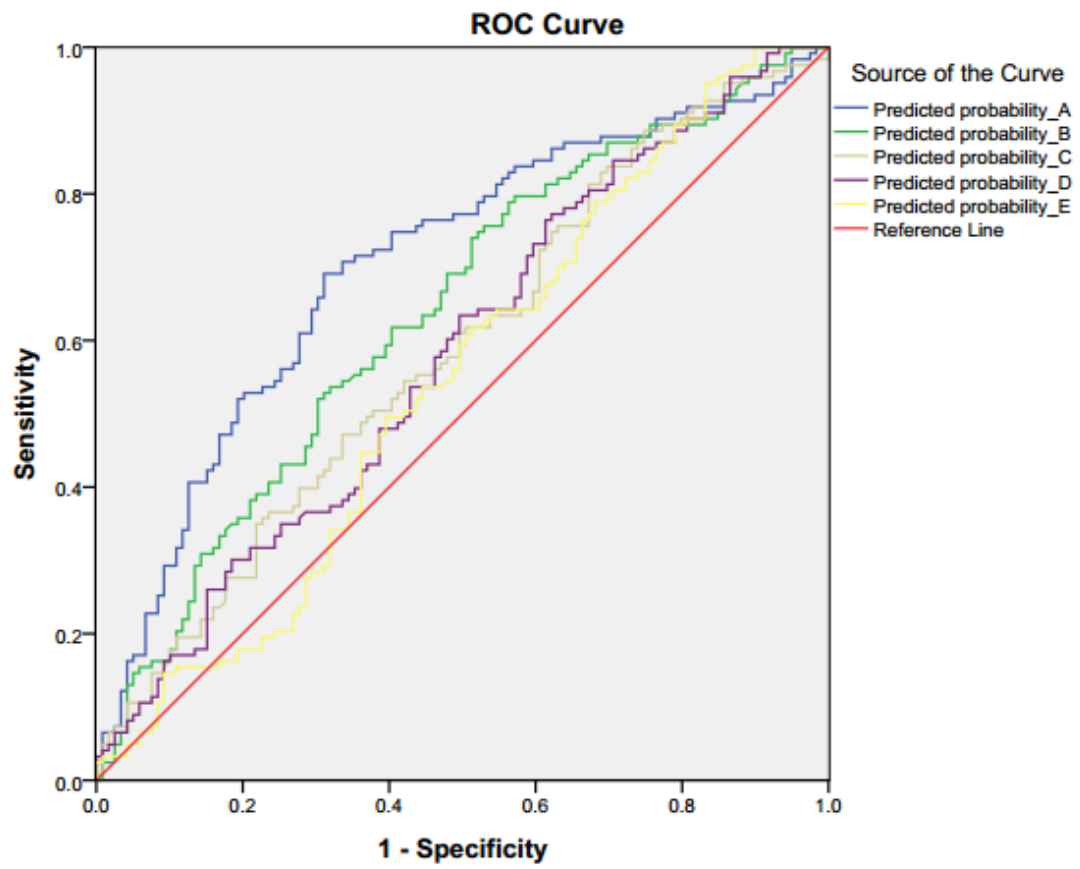


Fig. 48 AUC de la curva ROC de los Modelos A-E

19.5 SELECCIÓN DE LA MEJOR ECUACIÓN DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

En base al coeficiente de determinación ajustado (R^2 -ajustado) se seleccionó de forma automática la mejor ecuación de regresión para los diferentes modelos de regresión logística (Modelo A-E).

Así la ecuación de regresión logística para el Modelo A resulta:

$$\text{Odds Ratio (OR)} = 644,73 \times 0,32^{(\text{grosor corneal medio})} \times 1,28^{A_III} \times 1,25^{A_IV} \times 1,31^{A_V} \times 1,47^{A_VI}$$

Para el Modelo B:

$$\text{Odds Ratio (OR)} = 58,38 \times 11,09^{(\text{grosor corneal medio})} \times 0,62^{B_IV} \times 0,72^{B_VI} \times 0,38^{B_VIII} \times 0,53^{B_X}$$

Para el Modelo C:

$$\text{Odds Ratio (OR)} = 35,62 \times 0,93^{C_V} \times 1,04^{C_VI}$$

Para el Modelo D:

$$\text{Odds Ratio (OR)} = 49,15 \times 0,9^{(\text{grosor corneal medio})} \times 1,04^{D-II} \times 1,07^{D-IV}$$

Para el Modelo E:

$$\text{Odds Ratio (OR)} = 34,93$$

19.6 ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN

LOGÍSTICA

Teniéndose en cuenta las premisas del análisis de validez en los modelos de regresión logística, a saber, la identificación de los valores alejados en cada variable dependiente, la detección de valores alejados en las variables independientes (predictoras), de los valores alejados que afectan sustancialmente a las estimaciones de los parámetros de los modelos (valores influyentes) así como la comprobación del supuesto de linealidad y la prueba de la bondad de ajuste, los resultados de los análisis de los modelos de regresión logística propuestos nos permitieron afirmar que eran válidos.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El aumento de la PIO es considerado el factor de riesgo más importante para el desarrollo y la progresión del glaucoma y el único sobre el que se puede actuar^{13, 14, 18}. El incremento mantenido de este parámetro produce un elevado gradiente de presión translaminar que induciría un bloqueo del flujo axonal en las fibras del nervio óptico a nivel del plano de la lámina cribosa, impulsando una muerte celular progresiva característica de la enfermedad^{174, 175, 176}.

La medición precisa de la PIO resulta ser un parámetro de capital importancia en cualquier exámen ocular. Unas lecturas rigurosas de PIO contribuyen a la detección precoz y seguimiento del glaucoma primario y secundario, así como al diagnóstico diferencial del GPAA, glaucomas normotensivos o hipertensiones oculares. La TAG permanece siendo hasta nuestros días la tonometría *gold standard* para la medición de la PIO en la práctica clínica diaria¹¹¹⁻¹¹⁵. Además de la facilidad de su uso y de ser capaz de mostrar datos de tonometría confiables incluso en casos de nistagmus o falta de cooperación, destaca por mostrar gran reproducibilidad, sobradamente analizada en diversos estudios, como el de Kotecha *et al* que describen una variabilidad intraobservador de 1,7 mmHg y una interobservador de 0,4 mmHg^{4, 177}. El tonómetro de aplanación portátil, también llamado Perkins, ofrece la misma precisión, con la ventaja de ser capaz de examinar al paciente independientemente de la posición¹⁷⁸.

Sin embargo, ha sido ampliamente reportado en la literatura, que las medidas de la PIO realizadas mediante TAG ya sean en su versión portátil o en lámpara de hendidura, dependen de múltiples factores que condicionan dichas mediciones⁷⁴⁻⁷⁷. Entre los factores que hay que valorar para interpretar las lecturas de este tonómetro destacan variables como la histéresis o el factor de resistencia corneal, la curvatura corneal, la estructura corneal y la longitud axial, todos ellos elementos que pueden

afectar a dichas mediciones^{144, 147}. Pero existe un factor clave sobre el que no hay controversia en la literatura y que indudablemente interviene de manera muy significativa en las lecturas de PIO con la TAG, y es el GCC, especialmente teniendo en cuenta que la TAG basa su teórica aplanación sobre un GCC estándar de 520 μm , y que en la práctica clínica este parámetro difiere significativamente entre unos individuos y otros^{179, 180}.

Múltiples han sido los estudios que han observado una marcada correlación entre la PIO medida con TAG y GCC, Schneider *et al* incluso llegan a asumir una diferencia de 4,5 mmHg por cada 100 μm de diferencia en el grosor corneal^{28, 74-76, 181, 182}.

Es bien sabido que al influir el GCC de manera directa en las mediciones realizadas con TAG, una córnea con mayor grosor supone un factor de protección para la progresión o avance del glaucoma, debido a que la TAG sobrestima la PIO en córneas gruesas y la infraestima en córneas finas, pero también el GCC se ha definido como un factor de riesgo independiente para la progresión del glaucoma^{17, 21, 31, 76, 183, 184}.

Una teoría extendida es que un grosor corneal disminuido y unas propiedades biomecánicas alteradas de la córnea estarían en estrecha relación con una evolución estructuralmente irregular de la lámina cribosa, desencadenando un daño funcional en el nervio óptico^{140, 184-186}.

Por otro lado, Elsheikh *et al* han descrito una interacción no lineal entre el GCC y la TAG, existiendo una menor correlación entre ambas variables cuanto menor es la PIO¹⁸⁷. No obstante, para minimizar los posibles sesgos que la citada dependencia del grosor corneal en la TAG puede ocasionar, se han ideado diversos normogramas que corrigen la PIO determinada mediante la TAG a partir del GCC, aunque la validación de estos factores de corrección continúa siendo muy controvertida^{4, 59, 60}.

Estas limitaciones para encontrar unos valores más independientes de las características corneales en las mediciones con la TAG, han fomentado el desarrollo de nuevos sistemas de tonometría, como el TCD o la TR, teóricamente menos influidos por estas variables.

El TCD basa su teórica independencia del GCC en el diseño de un terminal cóncavo del que dispone, que minimiza la distorsión corneal sin producir aplanación y mide la PIO transcorneal usando un sensor digital^{188, 189}. Kaufmann *et al* señalaron que las medidas de la PIO realizadas con este aparato no variaban con el GCC, la curvatura corneal, el astigmatismo corneal, la profundidad de cámara anterior o la longitud axial¹⁹⁰. Además, las mediciones de la PIO realizadas con TCD antes y después de la cirugía LASIK no cambiaron de manera significativa, mientras que sí lo hicieron con la TAG^{118, 190, 191}.

Sin embargo Francis *et al* encontraron en un amplio estudio con 2517 participantes, que aunque la TCD estaba efectivamente menos afectada por el GCC que la TAG, sí lo estaba por la curvatura corneal¹⁹².

Por otro lado, el exámen del TCD muestra que es un sistema de tonometría con grandes ventajas, especialmente como hemos comentado, en pacientes sometidos a ablaciones refractivas cuyo GCC podría producir sesgos con la tonometría standard, habiéndose comprobado también que presenta una gran reproducibilidad, al tener una menor variabilidad intraobservador e interobservador que la TAG, siendo la primera de 0,08 y la segunda de 0,02 respectivamente^{190, 193}. Además, existe una buena correlación de las medidas con respecto a la TAG, aunque casi todos los estudios coinciden en señalar que la TCD sobreestima una media de 4 mmHg las medidas tanto en ojos con glaucoma como en sanos^{120, 121, 190, 194}, y otros estudios como el de Barleon *et al* afirman que las medidas de ambos tonómetros no pueden usarse de manera intercambiable ya

que las diferencias medias en las lecturas realizadas por los dos tonómetros varían según lo haga el valor de la PIO^{189, 190, 195}. En este sentido, Schneider *et al* señalaron mayor sobreestimación con la TCD sobre la TAG cuanto menores valores de PIO¹⁸¹.

El otro tonómetro utilizado por nosotros en este estudio, la TR, ha demostrado ser una opción cada vez más usada en la práctica habitual por su coste relativamente bajo, su portabilidad, la falta de necesidad de anestésico y por su fácil uso. Además la TR se ha descrito como una herramienta útil para medir presiones en córneas patológicas en las que la TAG no proporcionaba medidas válidas debido a la irregularidad o el edema de la superficie ocular^{86, 96, 196}.

La literatura avala una buena correlación entre TAG y TR incluso en manos inexpertas, tanto en sujetos sanos como en pacientes con glaucoma, si bien coinciden en señalar una discreta sobreestimación de las medidas con la TR sobre la TAG^{86, 127, 197}. Salim *et al* informaron de que la TR sobrestimaba en 2,45 mmHg las medidas con respecto a los valores ofrecidos por la TAG en pacientes con glaucoma y Kim *et al* valoraron esta sobreestimación en 1,92 mmHg con respecto a la TAG también en ojos con glaucoma a pesar de la buena correlación entre ambos^{198, 199}. Estos resultados son consistentes con los del estudio de García-Resua *et al*, en el que se detectó una diferencia de <3 mmHg en 63,2% de los casos entre ambos tonómetros²⁰⁰. A pesar de estos datos, se han señalado diferencias que pueden llegar a ser de hasta 7,7 mmHg, particularmente cuanto mayor valor de PIO, rango en el que se han encontrado mayores discrepancias^{86, 125}.

También Özcürü *et al* estimaron en 1,75 mmHg dicha sobreestimación en sujetos sanos y sin embargo solo de 0,37 mmHg en ojos con glaucoma¹⁹⁴. Esto podría explicarse por el hecho de que la TR ha resultado ser dependiente del GCC en diversos estudios y es bien sabido el menor GCC del que disponen los sujetos con la enfermedad^{130, 201}. La

citada dependencia del GCC podría ser debida a que el rebote de la sonda del tonómetro ejerce una fuerza que impacta en el punto central de la córnea, y no en la periferia.

Nuestros resultados al respecto evidencian un acuerdo global absoluto adecuado entre los tres sistemas de tonometría (CCI de 0,731), en la línea del metaanálisis analizado por Cook *et al*, que mostraba una concordancia moderada para la TCD y TR respecto a la TAG, si bien hallaron una mayor correlación entre la tonometría portátil de aplanación y de no contacto con respecto a la tonometría *gold standard*²⁰².

Además, nuestros datos revelaron que la mayor correlación era la que existía entre la TAG-TR (CCI 0,911), encontrándose valores de acuerdo elevados, similares a los hallados entre ambos sistemas de tonometría en estudios previos como el de Martínez de la Casa *et al* ($r=0,864$) y Borrego Sanz *et al* (CCI= 0,74)^{86, 127}.

Aparte de la concordancia entre los diferentes tonómetros, como comentábamos previamente también la dependencia de cada uno de ellos a las variables corneales como el GCC ha sido ampliamente analizada. Özcura *et al* encontraron una correlación significativa entre GCC y la TAG, la TR y la TCD excepto en la TCD en ojos con glaucoma, observando que la TR es el tonómetro que se ve más afectado por el GCC de los tres, y el TCD el que menos, tanto en casos como en controles. Tampoco advirtieron correlación significativa de la curvatura corneal en las mediciones con cualquiera de estos instrumentos¹⁹⁴. Esto coincide con lo expuesto por Kotecha *et al* quienes advirtieron de una mayor dependencia de la TAG por el GCC y la edad con respecto a la TCD²⁰³, pero difiere de otros estudios como el de Grieshaber o Ceruti *et al*, que asumían la existencia de una similar influencia del GCC sobre la TCD y TAG, y además, que las medidas con la TCD estaban influidas por la curvatura corneal respectivamente^{204, 205}.

En líneas generales, la TR se ha descrito como altamente dependiente de los parámetros biomecánicos de la córnea debido a que de una manera significativamente similar al Analizador de Respuesta Ocular y, salvando que en éste último se emplea como método de actuación la aplanación, podría hipotetizarse que utiliza la energía absorbida en el rebote para retrasar la respuesta corneal cuando se aplica el impacto de la sonda al medir la PIO²⁰⁶. A pesar de ello, Chui *et al* han descrito unos valores similares de PIO obtenidos en el punto central de la córnea así como a 3 mm del limbo corneal temporal en ojos sanos con este tonómetro¹³⁰.

Todos estos datos nos conducen a pensar que a día de hoy no existe un consenso generalizado e inequívoco para definir la dependencia de los diferentes tonómetros con el GCC y los parámetros queratométricos, a pesar de la sabida importancia de dichos parámetros en el panorama de la oftalmología actual.

En este sentido y en lo respecta al GCC puramente, nuestros resultados evidencian como más adelante concluiremos, que las medidas de la TAG están influenciadas por el GCC, las de la TCD son independientes de los parámetros corneales estudiados a nivel central, mientras que los de la TR están fuertemente condicionados por el GCC.

El manejo del GCC es de vital importancia al constituir una pista clave en la interpretación de los datos de tonometría así como en la progresión del glaucoma, pero esta variable no resulta solo interesante en el ámbito de la enfermedad glaucomatosa, también nos proporciona información sobre la monitorización de ectasias corneales, las complicaciones asociadas al uso de lentes de contacto o la planificación de procedimientos refractivos.

Aunque antes comentábamos el extraordinario desarrollo en el campo de la tonometría, existe un notable menor número de herramientas para la medición de la

paquimetría, si bien el método más habitual continúa siendo la PU, gracias al alto grado de reproducibilidad interobservador e intraobservador, a su fácil uso y bajo coste^{156, 180, 207-209}. Sin embargo, el procedimiento está sujeto a diversas limitaciones, entre ellas, la falta de fijación por parte del sujeto, la transmisión de infecciones o la subjetividad del examinador al colocar la sonda en el punto central de la córnea¹⁵⁶. Por ello, se han desarrollado otros métodos de no contacto igualmente reproducibles, que además de proporcionar la paquimetría tienen múltiples aplicaciones en la exploración del segmento anterior y pueden aportar datos biométricos, como el PC o el Orbscan II.

Estos aparatos, han mostrado con creces una gran reproducibilidad en los datos de paquimetría central de córneas sanas²¹⁰⁻²¹². Si bien es cierto que diversos estudios señalan que existe una tendencia a presentar una disminución en las lecturas medidas con PC que con la PU, y que de hecho, ambos instrumentos no deberían usarse de manera intercambiable en la práctica clínica^{211, 213-215}, nosotros realizamos un estudio comparando ambos instrumentos y llegamos a esta misma conclusión, pero observamos que el GCC medido con el PC era una media de 10 μm mayor que con la PU, posiblemente debido a que el PC incluye en sus medidas la película lagrimal precorneal y a que la PU desplaza dicha película lagrimal y comprime la superficie ocular resultando en valores menores¹⁵⁶. Además, nuestro mismo grupo en un estudio previo en el que comparábamos las medidas de GCC estimadas mediante PU con los grosores proporcionados por el PC y observando su influencia en las medidas de la PIO, hechas tanto con TAG como con TCD, no encontramos variación significativa en función de si su cálculo se hacía con uno u otro método de paquimetría²¹⁶. Estos mismos datos se repitieron en un estudio en el que comprobamos que solo existía variación significativa en las medidas de PIO realizadas con TAG cuando el GCC era calculado mediante microscopía especular o Lenstar LS 900, pero no si eran realizadas mediante PU o PC¹⁵⁶.

Estos hechos no hacen sino avalar la validez de ambos aparatos a pesar de sus posibles limitaciones y señalar la independencia en los datos de tonometría indistintamente del aparato que se use para realizar la paquimetría¹⁵⁶. Si bien las diferencias en los datos pueden conducirnos a debate, es innegable que existe una excelente reproducibilidad en la paquimetría medida con el PC en lo que a GCC se refiere, pese a que algunos estudios han mostrado que dicha reproducibilidad va disminuyendo a medida que se determina en las zonas más periféricas de la córnea¹⁶⁷.

Khoramnia *et al* que coinciden en señalar una disminución de la reproducibilidad de los valores a medida que nos alejamos hacia el limbo corneal, asumiendo que esto es debido a la mayor superposición de las imágenes Scheimpflug en el centro que en la periferia, lo que inevitablemente conlleva a la menor fiabilidad en valores periféricos²¹³.

En contraposición, otros autores defienden que el PC puede aportar información más completa de la córnea al no limitarse sus mediciones a un único punto central, si no que al captar las medidas de 25,000 puntos extendidos en la superficie corneal, hace que se puedan correlacionar el grosor a nivel central y periférico y establecer un perfil de espesor global de toda la córnea^{212, 214}. De hecho, algunos estudios no han encontrado diferencias en la concordancia entre las zonas central y periférica en las medidas realizadas por el PC y la PU, observando que las diferencias existentes entre los dos instrumentos se mantienen intactas en ambas regiones corneales²¹⁷.

Las mediciones de paquimetría fuera del punto central de la córnea se nos antojan importantes y relativamente poco estudiadas en la literatura, ya que proporcionan datos de interés para el manejo de patologías corneales como ectasias, distrofias, así como evaluaciones pre y postoperatorias de la cirugía corneal aportando valiosa información clínica. Así pues, se ha descrito un aumento en el espesor

progresivamente más excéntrico a partir del grosor del ápex corneal, tanto a 3 como a 7 mm de dicho punto, siendo aún de mayor grosor la región más periférica que las áreas de media periferia y observándose un grosor mayor en la región superior, seguida de la nasal, la inferior y por último la temporal medidos con el PC^{135, 213, 215, 218}. En un estudio de paquimetría realizado con OCT de segmento anterior en 64 ojos, se determinaron datos de GCC promedio de 532 μm , así como de 623 μm y 597 μm a 4 mm del centro en los sectores nasal y temporal respectivamente¹³¹.

Pero no solo existe un limitado conjunto de estudios sobre las paquimetrías periféricas en ojos sanos, sino que además también sorprende el escaso número de publicaciones en la literatura sobre la influencia de los grosores corneales diferentes al del punto central dentro del ámbito de la enfermedad por glaucoma, sobre todo teniendo en cuenta que la mayor parte de los tonómetros vigentes ejercen un contacto con la córnea que difiere del puramente central^{170, 185}. Jordan *et al* comparando el grosor central y paracentral de 4 cuadrantes en una muestra de sujetos hipertensos oculares y con glaucoma normotensional, observaron valores de paquimetría significativamente menores en todos los sectores analizados en los pacientes afectados de glaucoma, concluyendo que el lugar de contacto donde ejercen la aplanación los tonómetros debería estar minuciosamente correlacionado con el punto paquimétrico en dicho nivel²¹⁹.

Algunos textos defienden que no existen diferencias en las medidas de las PIOs entre las regiones central y periférica usando la TAG⁷⁵. Mok *et al* usando Tono-Pen tampoco encontraron diferencias en la PIO entre las diferentes zonas corneales, si bien Khan *et al* comprobaron que en el sector temporal de la córnea los valores eran algo mayores que el punto central con este mismo tonómetro^{220, 221}. Este mismo tonómetro mostró medidas más fiables de PIO en el sector temporal después de cirugía refractiva

en relación a las medias de tonometría centrales que se obtenían en el preoperatorio con la tonometría convencional²²³. Además, como hemos comentado previamente, Chui *et al* usando Icare reportaron que no existían diferencias entre las PIOs de las diferentes regiones corneales¹³⁰, a la vez que Martins Jorge *et al* tampoco encontraron cambios significativos en la PIO medida con Icare en las regiones periféricas más gruesas de córneas sanas pero sí una correlación positiva entre este tonómetro y el factor de resistencia corneal, reforzando así la hipótesis de que en la TR las propiedades elásticas y viscosas de la córnea parecen desempeñar un papel significativo en la interacción de la sonda con la superficie ocular²⁰⁷, mientras que en otro estudio realizado con Icare también era el sector temporal en el que se obtenían medidas más altas que en el central y nasal²²⁴. También con Icare, González-Méjome *et al* encontraron valores de PIO menores en las zonas periféricas corneales de pacientes ancianos pero no en las centrales, concluyendo que a pesar del aparente incremento en la rigidez ocular en la senectud, los adultos jóvenes presentan mayor rigidez y mayor resistencia al impacto de la sonda de la TR. Es posible que un control de la hidratación en edades avanzadas más vulnerable, pueda estar detrás de estos cambios¹³¹.

Como se puede deducir de lo anterior, no existe un consenso exacto en la literatura científica acerca de cómo varía la PIO entre las regiones periféricas y centrales, aunque en general se acepta que la córnea es más gruesa en la periferia y por lo tanto suele asumirse que los valores de PIO son más elevados en las regiones más excéntricas²²¹⁻²²⁴.

Sin embargo algunos autores defienden que histológicamente la densidad de las fibrillas de colágeno en la periferia es menor que en la región central^{130, 179}. Boote *et al* han avalado la existencia de un aumento del espacio interfibrilar entre las fibrillas de colágeno que componen las zonas más periféricas de la córnea humana, mostrando una

separación interfibrilar de un 5 a un 7 % mayor en la periferia que en los 3 mm centrales de la córnea²²⁴. Este hecho, aumentaría la susceptibilidad a la extensibilidad y elasticidad corneal durante la realización de las medidas de tonometría, lo cual podría conllevar una infraestimación de la medición de la PIO en las regiones más periféricas. Otros estudios como el de Fan *et al* realizado en pacientes operados de Lasik abogan sin embargo que las diferencias de PIO mayores en la periferia que en el centro son aún más significativas tras la ablación corneal inherente a la cirugía refractiva, al verse afectado el material colágeno que alteraría la rigidez corneal en la zona que abarca el flap corneal pero respetada la zona colindante^{225, 226}. Por todo ello, lo anteriormente dicho sirve para constatar la ausencia de acuerdo en lo relativo a la relación de la PIO con los parámetros corneales.

De ahí la trascendencia de un estudio previo realizado por medio de la excelente Tesis Doctoral del Dr. Federico Sáenz-Francés, que es la base para la realización de este trabajo, y que por primera vez diseñó un modelo de segmentación del grosor corneal mediante zonas consistentes en un círculo centrado en el ápex corneal y diversos anillos geométricos circunferenciales concéntricos a dicho círculo hasta alcanzar el limbo corneal, disponiendo todos del mismo diámetro, 1 mm. Basado en el contacto existente de ciertas zonas corneales durante las medidas con la TAG y TCD de la PIO y del GCC estimado por parte de la PU y PC, este modelo utilizado en dicho trabajo para estudiar las lecturas de dichos tonómetros de manera innovadora -puesto que hasta ese momento no se había usado previamente un enfoque parecido- dió muestras validadas y efectivas de ser capaz de discriminar entre casos afectos con GPAA y controles sanos, mostrando una curva ROC de 0,711 (IC 95% 0,622-0,801).

Este mismo modelo de segmentación propuesto, también sirvió como herramienta útil en el campo de la tonometría, observándose una influencia moderada

en la TAG (R^2 ajustada=0,11; $p=0,04$) y en la TCD (R^2 ajustada=0,013; $p=0,02$) en una muestra de sujetos sanos²²⁷.

En dicho estudio, la elección de realizar un diseño circular con anillos concéntricos se realizó en base a la adaptación del contorno circular de la córnea misma y del contorno circunferencial del cono provisto del que disponen la TAG y la TCD.

Sin embargo, este diseño geométrico circunferencial poseía algunos problemas teóricos que podrían ocasionar sesgos y que convenía recomponer para mejorar la precisión de los resultados, a saber:

- la forma de la córnea no es un círculo exacto;
- este diseño instaba a que el anillo más excéntrico estuviera incompleto y el anillo inmediatamente concéntrico al mismo no tuviera un grosor homogéneo.

Para superar estas dificultades, en el presente trabajo se ha ideado un modelo de segmentación en el cual, a diferencia del modelo circunferencial, el contorno de los anillos sigue la geometría del contorno corneal e individual de cada sujeto participante. Además, se han establecido diferentes tamaños en cuanto al círculo inicial y los anillos concéntricos subsecuentes constituyendo cinco modelos distintos (Modelos A-E), a fin de estudiar las variables generadas (grosos medios de los segmentos) y su influencia en la PIO determinada mediante regresión lineal con los mismos tonómetros pero añadiendo la TR, y asimismo tratando de minimizar los eventuales fenómenos de colinealidad derivados de la hiper correlación entre dichas variables que pudieran surgir.

En este sentido, hemos encontrado que en nuestro modelo predictivo para estudiar la influencia de la TAG, TCD y TR en casos de GPAA y controles sanos, al comparar el

GCC determinado mediante PU, el grosor medio de la córnea y los grosores medios de las zonas generadas en la segmentación, el Modelo A, que contiene dimensiones similares al modelo circunferencial, que como decíamos fue previamente desarrollado por el Dr. Sáenz-Francés, va un paso más allá, al ser capaz de demostrar una mejor capacidad discriminante con respecto a dicho modelo anterior, proporcionando estimaciones más eficientes y estables en la regresión logística y una mejor bondad de ajuste (obsérvese por ejemplo que la ecuación de Nagelkerke R^2 para el modelo circunferencial era de 11,6%, siendo la del Modelo A de 16,41%).

El modelo A en contraste con el modelo circunferencial que se proponía anteriormente, sugiere que cada contorno del anillo sigue el contorno de la córnea, y además el diámetro de cada anillo se mantiene constante en todas las direcciones de la circunferencia corneal, es decir, la zona I tiene un diámetro de 1mm y el resto de la córnea es dividida en 5 anillos (zonas A_I a A_VI). Como explicamos anteriormente, en el modelo circunferencial, sin embargo, los contornos del anillo eran circunferencias geométricas, algunas de ellas incompletas. Nosotros mediante nuestro análisis de regresión logística hemos podido destacar que teniendo en cuenta la capacidad de discriminación y bondad de ajuste, el modelo A demuestra tener una adecuada capacidad diagnóstica para el GPAA (especialmente teniendo en cuenta que no es un prueba diagnóstica *ad hoc* para esta afección), mientras que aumentar (como se expresa en los modelos B y C) o disminuir (modelos D y E) la cuantía de la zona corneal segmentada va en detrimento de esta capacidad.

El por qué de que el Modelo A en comparación con el modelo circunferencial previo, demuestre que un diseño que sigue el contorno de la córnea es capaz de aumentar la capacidad discriminante entre la muestra de casos con GPAA y controles sanos, es probable que esté en íntima relación con una mejoría funcional y anatómica de

dicha segmentación más acorde a las diferencias estructurales inherentes entre sujetos sanos y enfermos.

Por otro lado, todos los participantes de nuestro estudio tanto casos como controles eran de raza homogéneamente caucásica, evitando así las posibles variabilidades en el grosor corneal debido a diferencias étnicas, ya que se sabe que mientras los japoneses y afroamericanos tienen córneas más finas, las de los hispanos y chinos son más gruesas²²⁸. Las diferencias observadas en nuestro análisis ponen de manifiesto medidas menores en el GCC así como en los grosores medios de todas las zonas segmentadas en los casos con GPAA. Del mismo modo, desconocemos si estos hallazgos tienen relación en sí con la naturaleza de la propia enfermedad glaucomatosa o con el tratamiento farmacológico empleado. En este sentido algunos autores han señalado que la disrupción en la arquitectura estromal y la pérdida de colágeno conducen a un adelgazamiento corneal característico de los procesos crónicos, lo que estaría en íntima relación con el curso progresivo del GPAA²²⁹. Por otro lado se ha descrito que algunos colirios hipotensores podrían inducir cierta variabilidad en la paquimetría, como los inhibidores de la anhidrasa carbónica que incrementarían el GCC mientras que las prostaglandinas lo disminuirían^{142, 185}.

Si bien, Ehlers y Hjortdal señalan que el grosor de la córnea alcanza valores definitivos adultos entre la primera y segunda década de la vida, parece que la disminución con el tiempo es prácticamente inexistente²³⁰. Del mismo modo, Brandt *et al* observaron que el GCC de una persona permanece bastante estable en el tiempo, de manera que se podría especular que los espesores de las zonas examinadas en nuestro estudio son igualmente estables²³¹. Además, Khoramnia *et al* afirmaron que no existía correlación entre la edad y el grosor central y periférico, asumiendo así que la paquimetría es independiente de la edad por lo menos en individuos entre 18 y 77

años²¹³, rango de edad que coincide prácticamente con el de los sujetos de nuestro estudio (media 67,4; SD± 14,7; rango de 18 a 85 años). Incluso tampoco se ha encontrado correlación directa entre grosor corneal y diferente género^{232, 233} o asociación entre GCC y hora del día¹⁴².

Además, es un hecho ampliamente estudiado que la histología de la córnea es similar en la zona central y periférica, sin embargo, varía en cuanto al espesor (mayor en la periferia) y en cuanto a la densidad celular²³⁴. El estroma corneal representa el 90% del grosor corneal total y está primariamente constituido por fibrillas de colágeno dispuestas de forma que abarcan de 200 a 300 laminillas paralelas, tanto en adultos jóvenes como en individuos de más avanzada edad.²³⁵ Este incremento progresivo en el grosor corneal periférico, parece secundario al aumento del número de laminillas estromales y del diámetro del colágeno en las zonas circundantes^{131, 235}. Como hemos expresado anteriormente, parece controvertido decantarse y no resulta claro si dichas diferencias entre la córnea central y periférica deben su origen a un cambio en la estructura corneal como respuesta a la alta presión intraocular mantenida o a los colirios hipotensores usados en pacientes con glaucoma de manera mantenida. Sin embargo, basándonos en las características morfométricas de la CNO en el glaucoma, y las relaciones estructurales entre el nervio óptico y la córnea en el contexto de esta enfermedad, se podría considerar la hipótesis de que estos hallazgos son tal vez más consistentes con la idea de que existen diferencias estructurales primarias entre la córnea de una persona sana o con GPAA, ya que las diferencias en el grosor corneal no parecen el único factor suficiente para explicar la marcada susceptibilidad a padecer glaucoma en algunos sujetos.

Este hecho ha sido examinado en múltiples trabajos, como el de Lesk *et al*, que confirmaron la relación entre el GCC y la topografía de coherencia óptica del nervio

óptico al encontrar un adelgazamiento de la cabeza del nervio óptico en pacientes con GPAA y pacientes hipertensos oculares que disponían de córneas más finas²³⁶. Además, Pakravan *et al*, detectaron una relación inversa significativa entre el GCC y el área del disco óptico medido con HRT-II, asumiendo que los ojos con córneas más finas y deformables poseen nervios ópticos a su vez más grandes, alterables y susceptibles al daño glaucomatoso²³⁷ y otros autores como Terai *et al* también observaron una correlación significativa entre GCC y tamaño del disco óptico en pacientes con GPAA¹⁸⁶. Wu *et al* relacionaron un GCC más adelgazado con un área menor de anillo neuroretiniano y una mayor relación excavación papilar en pacientes que padecían GPAA pero no en aquellos sujetos sanos²³⁸. En esta misma dirección Hawker *et al* no encontraron ninguna correlación entre GCC y parámetros de la CNO medidos con HRT en una población de sujetos sanos ancianos²³⁹. Además, Prata *et al* observaron en individuos recientemente diagnosticados de GPAA que no tenían prescrito ningún tratamiento, una correlación significativa entre un menor GCC e histéresis corneal y un aumento en la morfometría del disco óptico determinada mediante HRT-III independientemente de los valores de PIO que presentaban²⁴⁰. También Vergados *et al* observaron que en pacientes con pseudoexfoliación existía una correlación significativamente positiva entre el GCC y el adelgazamiento de la CFNR y de la CNO medidos con HRT-III²⁴¹.

Si buscamos explicaciones posibles que pudieran arrojar luz sobre la relación entre los parámetros corneales y la morfología de la CNO en ojos con glaucoma, definiríamos dos posibles factores. Por una parte, ya que los valores de GCC menores causan una infraestimación de las mediciones reales de PIO, podría producirse un retraso en el diagnóstico del GPAA que influiría en el estadio de la enfermedad, empeorando a su vez la morfología del disco óptico en el momento del diagnóstico. Por

otra parte, se ha especulado que las características biomecánicas de la córnea son fiel reflejo de las características del complejo CNO- esclera- lámina cribosa^{234, 242- 244}.

En este sentido, se ha reportado una correlación entre el GCC y el grosor de la lámina cribosa que reflejaría cambios asociados al glaucoma, al presuponer que la esclera y la lámina cribosa no son sino la continuación anatómica de la córnea^{234, 242, 243}, incrementándose el grosor de la lámina cribosa significativamente con la edad al acumularse más colágeno¹⁸⁵. Estas alteraciones estructurales podrían reducir la efectividad de la difusión de nutrientes desde los capilares de la lámina cribosa hacia los axones de las células ganglionares favoreciendo la patogenia que conocemos del glaucoma^{234, 242}. Por otro lado, algunos autores no han encontrado ninguna correlación entre GCC y grosor de la lámina cribosa en ojos sanos^{176, 185}, probablemente debido a las diferentes fases en las que cada una se conforma durante el desarrollo embrionario y a que en contraste con la córnea, la cual no cambia de manera significativa una vez configurada, la lámina cribosa experimenta múltiples variaciones en su contenido y estructura, ya que alrededor de dos tercios de los axones de las células ganglionares de la retina del primitivo nervio óptico se pierden durante la embriogénesis y fetogénesis²⁴⁴. En lo que se ha observado unanimidad es en que existe un adelgazamiento escleral en ojos con glaucoma y que con frecuencia también poseen un GCC más adelgazado^{142, 185, 203, 245, 246}, hecho que podría asociarse a un incremento de la elastosis de la lámina cribosa aumentando la susceptibilidad al daño ejercido por la elevación o fluctuación de PIO. Pierscionek *et al* observaron en ojos de cerdo sanos post mortem que a diferencia de lo que ocurría con la curvatura corneal, la curvatura escleral aumentaba de forma lineal con el incremento de PIO probablemente debido a cambios en la rigidez escleral²⁴⁷. Aunque podría ser más que posible que exista una correlación entre GCC, grosor escleral y específicamente de la lámina cribosa, las actuales

limitaciones a la hora de medir *in vivo* el grosor de la lámina cribosa mantienen la controversia con respecto a este tema¹⁸⁴.

Sin embargo, todos estos datos apoyan un innegable vínculo estructural entre el GCC, la morfometría del disco óptico y las propiedades biomecánicas oculares, expresado también en nuestros resultados mediante las diferencias observadas en la segmentación corneal de casos y controles sanos. Si tal relación fuera confirmada, apoyaría nuestra hipótesis de que existe una diferencia en la estructura corneal inherente a los pacientes con glaucoma y los controles sanos que podría no ser solamente secundaria a las variaciones de PIO.

Como previamente comentábamos, no existe consenso general en la literatura acerca de la dependencia de la TCD sobre el GCC de cada individuo o su queratometría, así como tampoco existe un acuerdo absoluto en relación a la correlación del TAG con estas mismas variables^{28, 74-76, 118, 181, 182, 190-192}. Pero lo que sí se ha establecido con carácter general es que la TCD tiende a sobreestimar la PIO en comparación con la TAG^{120, 121, 190, 194}. Asimismo, el modelo de segmentación que sigue la geometría del contorno de la córnea y que hemos desarrollado en este trabajo (Modelo A), en comparación con el modelo circunferencial previo, ha demostrado una mejor capacidad de análisis de la influencia del grosor corneal tanto en la TCD como en la TAG. Precisamente, las medidas de la TAG están condicionadas además de por el GCC, por el grosor medio de la zona III del Modelo A, pero de forma inversa. Del mismo modo, la TCD es independiente de los parámetros corneales estudiados con excepción del grosor medio de la zona IV del Modelo A y también de manera inversa. Por ello, nuestros resultados destacan que dicha influencia en estos sistemas de tonometría va más allá de la medición de paquimetría en un único punto central y además que nuestros datos de

regresión logística apoyan que esta relación es más compleja de lo que cabría esperar en base a los estudios previos limitados puramente al GCC.

Si buscamos explicaciones posibles a este hecho, debe tenerse presente que las zonas corneales segmentadas que condicionan las lecturas de TCD y de la TAG, están dentro de la teórica zona de contacto realizado por medio del cono de ambos instrumentos.

Desde su descripción inicial por Kontiola, la TR ha demostrado una buena reproducibilidad en sus mediciones, tanto en animales de experimentación como en humanos. Las lecturas de PIO realizadas por este tonómetro permanecen estables, habiéndose descrito que apenas se ven afectadas por la distancia a la que se coloca la sonda del ojo (dentro de un rango de entre 3 y 5 mm), o por el ángulo en el que la sonda impacta en el ojo (hasta una divergencia de 25° con respecto al eje visual) ^{124, 248}.

Como comentábamos previamente, varios estudios han evaluado la TR y la mayoría de ellos han señalado una ligera sobreestimación con respecto a la TAG y una influencia similar del grosor corneal en sus medidas ^{86, 197-199}.

Algunos autores han estudiado los diferentes sistemas de tonometría portátil por medio de la comparación de las mediciones de PIO obtenidas con TR, Tonopén y tonometría transpalpebral TGDc 01 en relación a la TAG, describiendo una buena concordancia entre las lecturas de TR y TAG al obtener una diferencia de solo 0,6 mmHg ($p > 0,05$) ^{249, 250}. Sin embargo observaron que el GCC afectaba de igual manera a la TAG y TR. Martínez de la Casa *et al*, también observaron una correlación similar entre paquimetría y TR o TAG⁸⁶. Por otra lado, Nakamura *et al* encontraron una buena concordancia entre estos mismos tonómetros pero señalaban que la TR tendía a sobreestimar la PIO con respecto a las presiones realizadas por la TAG a medida que el GCC se incrementaba²⁵¹.

Nuestros resultados muestran que a pesar de la influencia del GCC sobre las medidas de la TR, que es mayor que la observada para las mediciones con TAG y TCD, los espesores medios de las otras zonas corneales analizadas en la segmentación no tienen ningún impacto en este tonómetro. Al interpretar esta falta de influencia, el hecho de que el disparo de la sonda en la TR impacte solamente en un punto del centro corneal debería tenerse en cuenta e incluso, refuerza aún más nuestra hipótesis de que las zonas corneales que afectan al TCD y TAG y que están dentro de la región teórica de contacto realizado por medio del terminal de ambos instrumentos, podrían tener gran relevancia para discriminar entre sujetos sanos y enfermos.

Por todo ello, los resultados que aquí expresamos ponen de relieve que en el campo del glaucoma y la tonometría ocular, la importancia del espesor corneal va mucho más allá del grosor de un solo punto situado en el centro de esta estructura anatómica.

Futuros estudios deberán confirmar estos hallazgos y ver si nuestros resultados son extrapolables a otras poblaciones étnicas así como a otros tipos de patologías tales como el glaucoma pseudoexfoliativo y pigmentario o normotensivo, ya que nuestro estudio está limitado a representar una muestra de sujetos sanos y otra de afectados por GPAA, así como analizar si las diferencias en la biomecánica corneal entre los individuos podrían tener un mayor impacto en los valores de PIO que el propio grosor o curvatura corneal, ya que es probable que la asociación con el glaucoma sea más compleja que la simple presencia de una córnea más o menos gruesa.

Por otra parte, la importancia de otros modelos de segmentación corneal diferentes a los que nosotros hemos estudiado también debiera considerarse. En el caso de que nuestros hallazgos se confirmen, el grosor medio de las zonas periféricas o diferentes a la meramente central de la córnea bien podría ser incorporado a los modelos

diseñados para el cálculo del riesgo de desarrollo de glaucoma, y deberían tenerse en cuenta al determinar la PIO utilizando diferentes tonómetros como el TAG, la TCD y el TR.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1°. Las medidas de la TAG están influenciadas además de por el GCC, por el grosor medio de la zona III del Modelo A, pero en un sentido inverso ya que, mientras que a mayor GCC, se tiende a sobreestimar la PIO, un mayor grosor en la zona III tiende a producir subestimación de dichos valores de PIO. Esto ocurre tanto en casos como en controles.
- 2°. La TCD es independiente de los parámetros corneales estudiados con excepción del grosor medio de la zona IV del Modelo A, y de igual forma que la TAG, a mayor grosor de la zona IV se tiende a la subestimación de los valores de PIO. Esto ocurre tanto en casos como controles.
- 3°. La TR está influenciada únicamente por el GCC de manera lineal, en ambas muestras.
- 4°. Mostraron capacidad discriminante entre pacientes afectados de GPAA y controles sanos el grosor medio de la cornea y el grosor medio de las zonas de segmentación A_III, A_IV, A_V y A_VI del Modelo A. Además también la media del grosor corneal y los grosores de las zonas de segmentación B_IV, B_VI, B_VIII y B_X del Modelo B. Del mismo modo, los grosores de la zona de segmentación C_V y C_VI del Modelo C y la media del grosor corneal y los grosores de la zona de segmentación D_II y D_IV del Modelo D. Sin embargo, el sentido de esta capacidad no es homogéneo para cada variable, destacando entre todas las variables predichas, que a mayor grosor medio total del Modelo A es más probable estar sano mientras que a mayor grosor medio en las zonas de

segmentación A_III, A_ IV, A_V y A_VI del Modelo A es más frecuente padecer GPAA. Asimismo, a mayor grosor medio total del Modelo B es más probable padecer GPAA, si bien a mayor grosor medio en las zonas de segmentación B_IV, B_VI, B_VIII y B_X del Modelo B es más previsible estar sano. En cuanto al Modelo C, a mayor grosor medio de la zona C_V es más probable estar sano y a mayor grosor medio en la zona C_VI, tener GPAA. Por último, en el Modelo D se observó que a mayor grosor medio total es más habitual estar sano, mientras que a mayor grosor medio en las zonas D_II y D_IV mayor riesgo de padecer GPAA.

- 5°. El modelo de segmentación corneal propuesto evidencia su utilidad para estudiar el efecto en las medidas de la TAG, TCD y TR así como para comparar a controles sanos y pacientes afectados de GPAA, pudiendo ser considerada una variable de interés en la práctica clínica.
- 6°. Nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia del grosor corneal de regiones diferentes al punto central en la discriminación entre controles sanos y pacientes con GPAA así como en las medidas de la PIO con diferentes tonómetros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leydhecker W. Los glaucomas en la práctica. Edit. Toray S.A. 4ª Edición. Barcelona 1984; pag. 7.
2. Yanagi M, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY et al. Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011; 39: 252-58.
3. Ernest PJG, Busch MJ, Webers CA, Beckers HJ, Hendrikse F et al. Prevalence of end-of-life visual impairment in patients followed for glaucoma. *Acta ophthalmol* 2013;91: 738-43.
4. Sultan M, Mansberger SL, Lee PL. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: A systematic review. *Surv Ophthalmol* 2009; 54:643-662.
5. Jiang X, Varma R, Wu S, Torres M, Azen SP, Francis BA et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population. *Ophthalmology* 2012; 119:2245-53.
6. Thylefors B, Negrel AD. The global impact of glaucoma. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 323–326.
7. Hitchings RA. Glaucoma: current thinking. *Br J Hosp Med* 1996; 55: 312–314.
8. Tielsch JM, Katz J et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: The Baltimore eye survey. *Am J Epidemiol* 1991; 134(10): 1102-10.
9. Quigley HA, West SK, Rodriguez J. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1819-26.
10. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121: 2081-90.

11. Congdon N, Wang F, Tielsch JM. Issues in the epidemiology and population-based screening of primary angle-closure glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1992; 36: 411-23.
12. Cassard SD, Quigley HA, Gower EW, Friedman DS, Ramulu PY, Jampel HD. Regional variations and trends in the prevalence of diagnosed glaucoma in the Medicare population. *Ophthalmology*. 2012; 119(7):1342-51.
13. Chua J, Baskaran M, Guan P, Yingfeng Z, Wong T, Aung T, Ching-Yu C. Prevalence, risk factors, and visual features of undiagnosed glaucoma. The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jun 4. [Epub ahead of print].
14. Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: what's new? *Can J Ophthalmol* 2012; 47:223-26.
15. Ganesh-Babu BS, Hariharan L, Ravilla TD, Ravilla RD, Kempen JH. Demand for tertiary eye care service in developing countries. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jun 18 [Epub ahead of print].
16. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38:83-91.
17. Gordon MO, Kass MA, Brandt JD. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120 (6):714-20.
18. Miglior S, Pfeiffer N et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European glaucoma prevention study. *Ophthalmology* 2007; 114(1):3-9.
19. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 1983; 118:166-191.

20. Skenduli-Bala E, de Voogd S, Wolfs RC, Van Leeuwen R, Ikram MK, Jonas JB, Bakker D, Hofman A, de Jong PT. Causes of incident visual field loss in general elderly population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:233-8.
21. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Nemesure B, Li X, Schachat A, Hennis A. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Study. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (1):89-95.
22. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T et al. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham Eye Study. *Am Ophthalmol* 1978; 85:28-34.
23. Kahn HA, Milton RC. Alternative definitions of open-angle glaucoma. Effect on prevalence and association in the Framingham eye study. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 2172-7.
24. Kong GY, Van Bergen NJ, Trounce IA, Crowston JG. Mitochondrial dysfunction and glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18: 93-100.
25. Hulsman CA, Houwong-Duistermaat JJ, Van Duijn CM, Wolfs R, Borger PH, Hofman A, de Jong PT. Family score as an indicator of genetic risk of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1726-31.
26. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and Africans Americans in glaucomatous and normglaucomatous population. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:23-27.
27. Javitt JC, McBean AM, Nicholson GA, Babish JD, Warren JL, Krakauer H. Undertreatment of glaucoma among Black Americans. *N Engl J Med* 1991; 325:1418-22.

28. Ventura AC, Bohnke M, Mojon DS. Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 792-95.
29. Brusin P, Miani F, Tosoni C. Corneal thickness in glaucoma: an important parameter? *Acta ophthalmol Scand Suppl* 2000; 78:41-42.
30. Medeiros FA, Weinreb RN. Predictive models to estimate the risk of glaucoma development and progression. *Prog Brain Res.* 2008; 173:15-24.
31. Coleman AL, Kodjebacheva G. Risk factors for glaucoma needing more attention. *The Open Ophthalmology Journal* 2009; 3, 38-42.
32. Mitchell P, Smith W, Chey T, Henley PR. Open-angle glaucoma and diabetes- The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology* 1997; 104: 712-18.
33. Sato T, Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:170-5.
34. Im L, Atabay C, Eller AW. Papilledema associated with dialysis disequilibrium syndrome. *Semin Ophthalmol* 2007; 22: 133-35.
35. William JH, Gilbert AL, Rosas SE. Keeping an eye on dialysis: the association of hemodialysis with intraocular hypertension. *Clin Nephrology* 2015; doi 10.5414/CN 108477.
36. Nongpiur ME, Wong TY, Sabanayagam C, Lim SC, Tai ES, Aung T. Chronic kidney disease and intraocular pressure: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2010; 117: 477-83.
37. Hu J, Bui KM, Patel KHm Kim Hm Arruda JA, Wilensky JT, Vajaranant TS. Effect of hemodialysis on intraocular pressure and ocular perfusion pressure. *JAMA Ophthalmology* 2013; 131: 1525-31.

38. Badhu BP, Bhattarai B, Sangraula HP. Drug-induced ocular hypertension and angle-closure glaucoma. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2013;2: 173-76.
39. Clark AF, Brotchie D, Read AT. Dexamethasone alters F-actin architecture and promotes cross-linked actin network formation in human trabecular meshwork tissue. *Cel Motil Cytoskeleton* 2005;60: 83-95.
40. Clark AF, Miggans ST, Wilson K. Cytoskeletal changes in cultured human glaucoma trabecular meshwork cells. *J Glaucoma* 1995; 4:183-88.
41. Cunningham AJ, Barry P. Intraocular pressure-physiology and implications for anaesthetic management. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33:195-208.
42. Adams AK, Barnett KC. Anaesthesia and intraocular pressure. *Anaesthesia* 1966; 21:202-10.
43. Khan AO. Genetics of primary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22:347-55.
44. Chen J, Cai SP, Yu W, Yan N, Tang L, Chen X, Liu X. Sequence analysis of MYOC and CYP1B1 in a Chinese pedigree of primary open-angle glaucoma. *Mol Vis* 2011; 17: 1431-5.
45. Awadalla MS, Burdon KP, Kuot A, Hewitt AW, Craig JE. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population. *Mol Vis* 2011; 17: 1420-1424.
46. Hauser MA, Allingham RR, Linkroum K et al. Distribution of WDR36 DNA sequence variants in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:2542-46.
47. Skarie JM, Link BA. The primary open-angle glaucoma gene WDR36 functions in ribosomal RNA processing and interacts with the p53 stress response pathway. *Hum Mol Genet* 2008; 17:2474-85.

48. Rezaie T, Child A, Hitchings R et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295:1077-79.
49. Maruyama H, Morino H, Ito H et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010; 465:223-26.
50. Mackey DA, Trounce I. Genetics: optic nerve genetics-more than meets the eye. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:357-58.
51. Fingert, J.H. et al. LOXL1 mutations are associated with exfoliation syndrome in patients from the midwestern United States. *Am. J Ophthalmol* 2007; 144: 974–975.
52. Ozaki, M. et al. Association of LOXL1 gene polymorphisms with pseudoexfoliation in the Japanese. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci* 2008; 49: 3976–3980.
53. Aung T et al. A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nat Genet* 2015 May 27;47(6):689.
54. Pasutto F, Matsumoto T, Mardin CY. Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-glaucoma. *Am J Hum Genet* 2009; 85:447-56.
55. Koolwijk LM, Ramdas W, Ikram MK, Jansonius NM, Pasutto F. Common genetic determinants of intraocular pressure and primary open-angle glaucoma. *PloS Genet* 2012 8 (5): e1002611.
56. Kanski JJ. *Oftalmología Clínica* 7ª ed. 2012; SA. Elsevier España.
57. Kahn HA. The Framingham Eye Study. Outline and major prevalence findings. *American Journal of Epidemiology* 1977; 106-17.

58. Heijl A. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT). *Arch Ophthalmology* 2003; 121:48-56.
59. Mills RP. If intraocular pressure measurements is only an estimate then what? *Ophthalmology* 2000; 107: 1807-1808.
60. Shah S. Accurate intraocular pressure measurement. The myth of modern ophthalmology? *Ophthalmology* 2000; 107: 1805-07.
61. Zeimer RC. Circadian variations in intraocular pressure. In the Glaucomas. Vol 1 Eds. Ritch R, Shields MB, Krupin T. Mosby, St Louis. 1989: 319-35.
62. Katavisto M. The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmology Suppl* 1964; 78:1.
63. Allingham RR, Freedman S, Moroi S, Shafranov G. Shields' textbook of glaucoma. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 1-190.
64. García-Sánchez J, Arias-Puente A, García-Feijoo J. Nueva estrategia terapéutica antiglaucomatosa. Madrid: Jarpyo Editores, S. A; 1998: 9-30.
65. Coleman DJ, Trokel S. Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 637–640.
66. Grant WM, Burke JF. Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology* 1982; 89 (9):991-8.
67. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-713.

68. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1627-35.
69. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, Mills RP. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmol* 2001; 108: 1943-53.
70. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:262-67.
71. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:389-93.
72. Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: The Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 2004; 13: 319-26.
73. Leske MC, Wu SY, Hennis A. Risk factors for incident open-angle glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115: 85-93.
74. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 592-96.
75. Whitacre MM, Stein RA. Sources of error with the use of Goldmann type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 1-30.
76. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 367-408.
77. Gunvant P, O'Leary DJ, Baskaran M, et al. Evaluation of tonometric correction factors. *J Glaucoma* 2005; 14: 337-343.

78. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt JC. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. *JAMA* 1991; 266: 369–374.
79. Singh RP, Goldberg I, Graham S, Sharma A, Mohsin M. Central Corneal Thickness, Tonometry, and Ocular Dimensions in Glaucoma and Ocular Hypertension. *J Glaucoma* 2001; 10: 206-10.
80. Okafor KC, Brandt JD. Measuring intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 2015, 26: 103-109.
81. Armaly MF, Rubin ML. Accommodation and applanation tonometry. *Arch Ophthalmol* 1961; 65: 415-423.
82. Berry V, Drance SM, Wiggins RL, Schulzer M. A study of the errors of applanation tonometry and topography on two groups of normal people. *Can J Ophthalmol* 1966; 1: 213–220.
83. Glouster J, Perkins ES. The validity of the Imbert-Fick law as applied to applanation tonometry. *Exp Eye Res* 1963; 2: 274–283.
84. Hansen FK, Ehlers N. Elevated Tonometer Readings Caused by a Thick Cornea. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1971; 49: 775–778.
85. Markiewitz HH. The so-called Imbert-Fick Law (Correspondence). *Arch Ophthalmol* 1960; 64: 159.
86. Martínez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Vico E, Fernandez-Vidal A, Benitez del Castillo JM, Wasfi M, Garcia-Sanchez J. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound, and Goldmann tonometry. *Ophthalmology* 2006; 113: 2156-2162.
87. Herdener S, Hafizovic D, Pache M, Lautebach S, Funk J. Is the PASCAL-Tonometer suitable for measuring intraocular pressure in clinical routine? Long-

- and short-term reproducibility of dynamic contour tonometry. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 39-43.
88. Herdener S, Pache M, Lautebach S, Funk J. Dynamic contour tonometry (DCT) versus Goldmann applanation tonometry (GAT) - a comparison of agreement and reproducibility. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1027-1030.
 89. Martínez-de-la-Casa JM, Jimenez-Santos M, Saenz-Frances F, Matilla-Rodero M, Mendez-Hernandez C, Herrero-Vanrell R, Garcia-Feijoo J. Performance of the rebound, noncontact and Goldmann applanation tonometers in routine clinical practice. *Acta Ophthalmol* 2011; 89: 676-80.
 90. Moreno-Montañés J, Gosende I, Caire J, García-Granero M. Comparison of the new rebound tonometer IOPen and the Goldmann tonometer, and their relationship to corneal properties. *Eye* 2011; 25: 50-6.
 91. Marini M, Da Pozzo S, Accardo A, Canziani T. Comparing applanation tonometry and rebound tonometry in glaucomatous and ocular hypertensive eyes. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21: 258-263.
 92. Moreno-Montañés J, Maldonado MJ, García N, Mendiluce L, García-Gómez PJ, Seguí-Gómez M. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:968-74.
 93. Wasielica-Poslednik J, Berisha F, Aliyeva S, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Reproducibility of ocular response analyzer measurements and their correlation with central corneal thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1617-1622.
 94. Ogbuehi KC, Almubrad TM. Evaluation of the intraocular pressure measured with the ocular response analyzer. *Curr Eye Res* 2010; 35: 587-596.

95. Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Brusini P. Comparisons between Pascal dynamic contour tonometry, the TonoPen, and Goldmann applanation tonometry in patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 272-279.
96. Nakamura M, Darhad U, Tatsumi Y, Fujioka M, Kusuhara A, Maeda H, Negi A. Agreement of rebound tonometer in measuring intraocular pressure with three types of applanation tonometers. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:332-334.
97. Heras-Mulero H, Moreno-Montañés J, Sádaba Echarri LM, Mendiluce Martín L. Comparison of dynamic contour tonometry (Pascal) with pneumotonometry and Goldmann tonometry. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 337-341.
98. Schiøtz H. Tonometry. *Br J Ophthalmol* 1920; 4: 201-210.
99. Patel H, Gilmartin B, Cubbidge RP, Logan NS. In vivo measurement of regional variation in anterior scleral resistance to Schiøtz indentation. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011; 31: 437-443.
100. Mansouri K, Medeiros FA, Tafreshi A, Weinreb RN. Continuous 24-hour monitoring of intraocular pressure patterns with a contact lens sensor: safety, tolerability, and reproducibility in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1534-39.
101. Rai S, Moster MR, Kesen M. Level of disagreement between Proview phosphene tonometer and Goldmann applanation tonometer of intraocular pressure readings. *J Glaucoma* 2005; 14:120-23.
102. Chung I, Bartolone A, Swanson WH, Thau AP. A clinical evaluation of Proview pressure phosphene tonometry in children. *Optom Vis Sci* 2006; 83: 817-22.
103. Herse P, Hans A, Hall J. The Proview Eye Pressure Monitor: influence of clinical factors on accuracy and agreement with the Goldmann tonometer. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005; 25: 416-20.

104. González de la Rosa MA. Update on glaucoma diagnosis and follow-up. Arch Soc Esp Oftalmol 2003; v.78; n. 6.
105. Varma R, Steinmann WC, Scott IU. Expert agreement in evaluating the optic disc for glaucoma. Ophthalmology 1992; 99: 215-21.
106. Martínez de la Casa JM, Saéz-Francés F, Fernández Vidal, Méndez Hernández C, Pablo Júlvez L, García Sánchez J, García Feijóo J. Agreement between slit lamp examination and optical coherence tomography in estimating cup-disc ratios. European Journal Ophthalmol 2008; vol 18.
107. Jonas JB, Martus P, Horn FK, Junemann A, Korth M, Budde WM. Predictive factors of the optic nerve head for the development or progression of glaucomatous visual field loss. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 2613-18.
108. Zeyen T, Miglior S, Peiffer N, Cunha-Vaz J. European Glaucoma Prevention Study Group. Reproducibility of evaluation of optic change for glaucoma with stereo optic disc photographs. Ophthalmology 2003; 110: 340-4.
109. Harrington DO, Drake MV. The Visual Fields: A Textbook and Atlas of Clinical Perimetry. 6th ed. St Louis: Mosby; 1989.
110. Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, Cioffi GA, Coleman AL, Girkin CA, Liebmann JM, Singh K. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. Am J Ophthalmol 2004; 138 (3): 458-67.
111. Elsheikh A, Gunvant P, Jones SW, Pye D, Garway-Heath D. Correction Factors for Goldmann Tonometry. J Glaucoma 2013; 22 (2):156-63.
112. Guzmán AF, Arciniegas Castilla A, Guarnieri FA, Ramírez Rodríguez F. Intraocular Pressure: Goldmann Tonometry, Computational Model, and Calibration Equation. J Glaucoma 2013, 22 (1):10-4.
113. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. Prog Retin Eye Res 1999;18:39-57.

114. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull Mathematical Biol* 1999; 61: 551-572.
115. Feltgen N, Leifert D, Funk J. Correlation between central corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 85-87.
116. Weizer JS, Asrani S, Stinett SS, Herdon LW. The clinical utility of dynamic contour tonometry and ocular pulse amplitude. *J Glaucoma* 2007; 16: 700-703.
117. Kanngiesser H, Robert Y. Dynamic contour tonometry. Poster presented at: The annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology; May 2002; Fort Lauderdale, FL.
118. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA: Intraocular pressure measurements using dynamic contour tonometry after laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis. Sci* 2003; 44: 3790-3794.
119. Schmetterer L, Dallinger S, Findl O, Graselli U, Eichler HG, Wolzt M. A comparison between laser interferometric measurement of fundus pulsation and pneumotonometric measurement of pulsatile ocular blood flow. 2. Effects of changes in pCO₂ and pO₂ and of isoproterenol. *Eye (Lond)* 2000;14:46-52.
120. Herdener S, Hafizovic D, Pache M, Lautebach S, Funk J. Is the Pascal tonometer suitable for measuring intraocular pressure in clinical routine? Long and short term reproducibility of dynamic contour tonometry. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 39-43.
121. Sullivan-Mee M, Halverson KD, Qualls C. Clinical comparison of Pascal dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in asymmetric open angle glaucoma. *J Glaucoma* 2007, 16: 694-99.

122. Danias J, Kontiola A, Filippopoulos T, Mittag T. Method for the non-invasive measurement of intraocular pressure in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1138-41.
123. Kontiola A, Puska P. Measuring intraocular pressure with the Pulsair 3000 and rebound tonometers in elderly patients without an anesthetic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242 (1):3-7.
124. Kontiola A. A new electromechanical method for measuring intraocular pressure. *Doc Ophthalmol* 1997; 93: 265-76.
125. Martínez de la Casa JM, García Feijoo J, Catillo Gómez A, García Sánchez J. Reproducibility and clinical evaluation of rebound tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4578-80.
126. Cervino A. Rebound tonometry: new opportunities and limitations of non-invasive determination of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1444–1446.
127. Borrego Sanz L, Morales L, Martínez de la Casa JM, Sáenz-Francés F, Fuentes M, Feijóo J. The Icare-Pro rebound tonometer versus the handheld applanation tonometer in congenital glaucoma. *J Glaucoma* 2016, 25: 149-54.
128. Fernandes P, Diaz-Rey JA, Queiros A et al. Comparison of the Icare rebound tonometer with the Goldmann tonometer in a normal population. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005; 25:436-440.
129. Flemmons MS, Hsiao YC, Dzau J, Asrani S, Jones S, Freedman SF. Icare rebound tonometry in children with known and suspected glaucoma. *J AAPOS* 2011; 15 (2): 153-7.
130. Chui WS, Lam A, Chen D. The influence of corneal properties on rebound tonometry. *Ophthalmology* 2008; 115 (1): 80-4.

131. Gonzalez-Meijome JM, Jorge J, Queiros A, et al. Age differences in central and peripheral intraocular pressure using a rebound tonometer. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1495–1500.
132. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas de oftalmología clínica. Madrid: Ediciones Harcourt, S. A; 2004: 6.2-6.7.
133. Fawcett DW. Tratado de histología. Madrid: Interamericana, División de McGraw-Hill; 1995: 950-955.
134. Ashwin PT, Shah S, Pushpoth S, Wehbeh L, Ilango B. The relationship of central corneal thickness (CCT) to thinnest central cornea (TCC) in healthy adults. *Cont Lens Anterior Eye* 2009;32:64–7.
135. Zheng Y, Huang G, Huang W, He M. Distribution of central and peripheral corneal thickness in Chinese children and adults: the Guangzhou twin eye study. *Cornea* 2008;27:776–81.
136. Klein SR, Epstein RJ, Randleman JB, Stulting RD. Corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in patients without apparent preoperative risk factors. *Cornea* 2006;25:388–403.
137. Demirbas NH, Pflugfelder SC. Topographic pattern and apex location of keratoconus on elevation topography maps. *Cornea* 1998;17:476–84.
138. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* 2015; Jul 2, [Epub ahead of print].
139. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg* 2008; 24 (6): 571-81.
140. ElMallah MK, Asrani SG. New ways to measure intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 122-26.

141. Akova-Budak B, Kivanc SA. Does corneal hysteresis correlate with endothelial cell density? *Med Sci Monit* 2015; 21: 1460-63.
142. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:868–75.
143. Medeiros FA, Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill L, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: A prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013; 120(8):1533-40.
144. Mangouritsas G, Morphis G, Mourtzoukos S, Feretis E. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:901–5.
145. Elsheikh A, Wang D, Brown M, et al. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res.* 2007;32:11–19.
146. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer. *J Refract Surg.* 2009;25:888–93.
147. Hussnain SA, Alsberge JB, Ehrlich JR, Shimmyo M, Radcliffe NM. Change in corneal hysteresis over time in normal, glaucomatous and diabetic eyes. *Acta Ophthalmol* 2015, Apr 28 [Epub ahead of print].
148. Sun L, Shen M, Wang J et al. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 1061-66.
149. Wu RY, Zheng YF, Wong TY et al. Relationship of central corneal thickness with optic disc parameters: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1320-24.

150. Wang SY, Melles R, Lin SC. The impact of central corneal thickness on the risk for glaucoma in a large multiethnic population. *J Glaucoma* 2014;23:606–612.
151. Iester M, Telani S, Frezzotti P, Manni G, Uva M. Differences in central corneal thickness between the paired eyes and the severity of the glaucomatous damage. *Eye* 2012; 26: 1424-30.
152. Bayhan HA, Bayhan SA. Comparison of central corneal thickness measurements with three new optical devices and a standard ultrasonic pachymeter. *Int J Ophthalmol* 2014;7(2):302-308.
153. Tai LY, Khaw KW, Ng CM, Subrayan V. Central corneal thickness measurements with different imaging devices and ultrasound pachymetry. *Cornea* 2013; 32 (6): 766-71.
154. Gunvant P, Broadway DC, Watkins RJ. Repeatability and reproducibility of the BVI ultrasonic Pachymeter. *Eye* 2003; 17: 825-828.
155. Gros-Otero J, Arruabarrena-Sánchez C, Teus M. Central corneal thickness in a healthy Spanish population. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86: 73-76.
156. Borrego Sanz L, Sáenz-Francés F, Bermudez-Vallecilla M, Morales-Fernández L, Martínez-de-la-Casa JM, Santos-Bueso E, Jañez L, García-Feijoo J. Agreement between central corneal thickness measured using Pentacam, ultrasound pachymetry, specular microscopy and optic biometer Lenstar LS 900 and the influence of intraocular pressure. *Ophthalmologica* 2014; 231 (4): 226-35.
157. Williams R, Fink BA, King-Smith PE, Mitchell GL. Central corneal thickness measurements: using an ultrasonic instrument and 4 optical instruments. *Cornea* 2011 Nov; 1238-1243.

158. Tam ES, Rootman DS. Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry, and ultrasound biomicroscopy. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 1179-1184.
159. Simsek A, Bilak S, Güler M, Capkin M, Bilgin B, Reyhan AH. Comparison of central corneal thickness measurements obtained by RTVue OCT, Lenstar, Sirius Topography, and ultrasound pachymetry in healthy subjects. *Seminars in Ophthalmology*, 2014;1–6.
160. Chen S, Huang J, Wen D, Chen W, Huang D, Wang Q. Measurements of central corneal thickness by high-resolution Scheimpflug imaging, Fourier-domain optical coherence tomography and ultrasound pachymetry. *Acta ophthalmol* 2012; 90: 449-455.
161. Al-Mezaine HS, Al-Amro SA, Kangave D, Al-Obeidan S, Al-Jubair KM. Comparison of central corneal thickness measurements using Pentacam and ultrasonic pachymetry in post-LASIK eyes for myopia. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20: 852-857.
162. Jahadi Hosseini HR, Katbab A, Khalili MR, Abtahi MB. Comparison of corneal thickness measurements using Galilei, HR Pentacam, and ultrasound. *Cornea* 2010; 29: 1091-1095.
163. Bourges JL, Alfonsi N, Laliberté JF, Chagnon M, Renard G, Legeais JM, Brunette I. Average 3-dimensional models for the comparison of Orbscan II and Pentacam pachymetry maps in normal corneas. *Ophthalmology* 2009; 116: 2064-2071.
164. Rüfer F, Schröder A, Arvani MK, Erb C. Central and peripheral corneal pachymetry--standard evaluation with the Pentacam system. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005; 222: 117-122.

165. Wegener A, Laser H. Image analysis and Scheimpflug photography of anterior segment of the eye--a review. *Klin Monbl Augenheilkd* 2001; 218: 67-77.
166. Wegener A, Laser-Junga H. Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: option and limitations- a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2009; 37:144-154.
167. Oliveira CM, Ribeiro C, Franco S. Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. *Clin Exp Optom* 2011; 94 (1):33-42.
168. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *Br J Ophthalmol* 2007; 91 (4):551-7.
169. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18:325-333.
170. Jonuscheit S. Data extraction and reporting strategies of studies assessing non-central corneal thickness by Pentacam: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2014; 37 (5):323-30.
171. Reuland MS, Reuland AJ, Nishi Y, Auffarth GU. Corneal Radii and anterior chamber depth measurements using IOLMaster versus the Pentacam. *J Refract Surg* 2007; 23: 368-73.
172. Frisch IB, Rabsilber TM, Becker KA, Reuland AJ, Auffarth GU. Comparison of anterior chamber depth measurements using Orbscan II and IOLMaster. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17:327-31.
173. Nishi Y, Rabsilber TM, Limberger IJ, Reuland AJ, Auffarth GU. Influence of 360-degree enhanced optic edge design of a hydrophilic acrylic intraocular lens on posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(2):227-31.

174. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Predicted extension, compression and shearing of optic nerve head tissues. *Exp Eye Res* 2007, 85:312–322.
175. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part I: IOP-induced deformations and influence of geometry. *Biomech Model Mechanobiol* 2009; 8:85–98.
176. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Suh MH, Kim. Lamina cribrosa thickness is not correlated with central corneal thickness or axial length in healthy eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251:847–854.
177. Kotecha A, White ET, Shewry JM. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1572-75.
178. Baskett JS, Goen TM, Terry JE. A comparison of Perkins and Goldmann applanation tonometry. *J Am Optom Assoc* 1986; 57, 832-34.
179. Herndon LW. Measuring intraocular pressure-adjustments for corneal thickness and new technologies. *Curr Opin Ophthalmol* 2006, 17: 115-19.
180. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Study (OHTS); the Ocular Hypertension Study Group. *Ophthalmology* 2001; 108: 1779-88.
181. Schneider E, Grehn F. Intraocular Pressure Measurement-Comparison of Dynamic Contour Tonometry and Goldmann Applanation Tonometry. *J Glaucoma* 2006;15:2–6.
182. Stodtmeister R. Applanation tonometry and correlation according to corneal thickness. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:319–324.

183. Martínez de la Casa JM, García Feijóo J, Fernández Vidal A, Méndez CD, García Sánchez J. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4410-14.
184. Mohamed-Noor J, Bochmann F. Correlation between corneal and sclera thickness in glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18:32–36.
185. Iester M, Mete M, Figus M, Frezzotti P. Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1623-28.
186. Terai N, Spoerl E, Pillunat LE, Kuhlisch E, Schmidt E, Boehm A. The relationship between central corneal thickness and optic disc size in patients with primary open-angle glaucoma in a hospital-based population. *Acta Ophthalmol* 2011; 89: 556-59.
187. Elsheikh A, Wang D, Kotecha A, Brown M, Garway-Heath D. Evaluation of Goldmann applanation tonometry using a nonlinear finite element ocular model. *Ann Biomed Eng* 2006; 34: 1628-40.
188. Punjabi OS, Ho HK, Kniestedt C. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparisons in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry. *Curr Eye Res* 2006; 31: 851-62.
189. Punjabi OS, Kniestedt C, Stamper RL, Lin SL. Dynamic contour tonometry: principle and use. *Clin and Exp Ophthalmol* 2006; 34: 837–840.
190. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:3118-21.
191. Hager A, Loge K, Schroeder B, Füllhas MO, Wiegand W. Effect of central corneal thickness and corneal hysteresis on tonometry as measured by dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Goldmann tonometry in glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2008; 17: 361-5.

192. Francis BA, Hsieh A, Lai MY. Effects of corneal thickness, corneal curvature and intraocular pressure level on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Ophthalmology* 2007; 114:20-26.
193. Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1104-1108.
194. Özcür F, Yildirim N, Sahin A, Colak E. Comparison of Goldmann applanation tonometry, rebound tonometry and dynamic contour tonometry in normal and glaucomatous eyes. *Int J Ophthalmol* 2015; 8(2): 299-304.
195. Barleon L, Hoffmann EM, Berres M. Comparison of dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in glaucoma patients and healthy subjects. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 583-90.
196. Moreno Montañés J, Garcia N, Fernández-Hortelano A, Garcia Layana A. Rebound tonometer compared with Goldmann tonometer in normal and pathologic corneas. *Cornea* 2007; 26: 427-30.
197. Abraham LM, Epasinghe NC, Selva D, Casson R. Comparison of the Icare rebound tonometer with the Goldmann applanation tonometer by experienced and inexperienced tonometrists. *Eye* 2008, 22(4): 503-6.
198. Salim S, Du H, Wan J. Comparison of intraocular pressure measurements and assessment of intraobserver and interobserver reproducibility with the portable Icare rebound tonometer and Goldmann applanation tonometer in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2013; 22(4): 325-9.
199. Kim KN, Jeoung JW, Park KH, Kim DM. Comparison of the new rebound tonometer with Goldmann applanation tonometer in a clinical setting. *Acta Ophthalmol* 2013, 91(5): 392-96.

200. García-Resúa C, González-Meijome JM, Gilino J, Yebra-Pimentel E. Accuracy of the New ICare Rebound Tonometer vs. Other Portable Tonometers in Healthy Eyes. *Optom Vis Sci* 2006; 83:102–107.
201. Sahin A, Niyaz L, Yildirim N. Comparison of the rebound tonometer with the Goldmann applanation tonometer in glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 335-39.
202. Cook JA, Botello AP, Elders A, Ali AF, Azuara-Blanco A, Fraser C, Burr J M. Systematic Review of the Agreement of Tonometers with Goldmann Applanation Tonometry. *Ophthalmology* 2012;119:1552–1557.
203. Kotecha A, Izadi S, Jeffery G. Age-related changes in the thickness of the human lamina cribosa. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1531-34.
204. Grieshaber MC, Schoetzau A, Zawinka C, Flammer J, Orgul S. Effect of central corneal thickness on dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 740-744.
205. Ceruti P, Morbio R, Marraffa M, Marchini G. Comparison of Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry in healthy and glaucomatous eyes. *Eye* 2009; 23: 262-269.
206. Martins Jorge JM, González-Meijome JM, Queirós A, Fernandes P, Parafita MA. Correlations between corneal biomechanical properties measured with the Ocular Response Analyzer and Icare Rebound Tonometry. *J Glaucoma* 2008; 17: 442-48.
207. Marsich MM, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea* 2000; 19: 792-95.
208. Miglior S, Albe E, Guareschi M. Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of ultrasonic pachymetry measurements of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 174-77.

209. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 240-44.
210. O'Donnell C, Maldonado-Codina C. Agreement and repeatability of central thickness measurement in normal corneas using ultrasound pachymetry and the OCULUS Pentacam. *Cornea* 2005;24:920-4.
211. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci* 2005;82:892-9.
212. Martin R, Jonuscheit S, Rio-Cristobal A, Doughty MJ. Repeatability of Pentacam peripheral corneal thickness measurements. *Cont Lens & Ant Eye* 2015; [Epub ahead of print].
213. Khoramnia R, Rabsilber TM, Auffarth GU. Central and peripheral pachymetry measurements according to age using the Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:830-6.
214. Barkana Y, Gerber Y, Elbaz U. Central corneal thickness measurement with the Pentacam Scheimpflug system, optical low-coherence reflectometry pachymeter, and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 1729-35.
215. Bradley Randleman J, Lynn ML, Perez-Straziota CE, Weissman HM, Woo Kim S. Comparison of central and peripheral corneal measurements with scanning-slit, Scheimpflug and Fourier-domain ocular coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1176-81.
216. Borrego-Sanz L, Sáenz-Francés-San-Baldomero F, Santos-Bueso E, Martínez-de-la-Casa, JM, Fernández-Vidal A, Méndez-Hernández C, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Comparison of the effect of central corneal thickness determined by ultrasound pachymetry and by Pentacam on goldmann applanation tonometry and

- on dynamic contour tonometry. World Glaucoma Congress. Paris France, 28- 2 de Julio de 2011.
217. González-Pérez J, González-Méijome, Rodríguez MA, Parafita MA. Topographic paracentral corneal thickness with Pentacam and Orbscan: Effect of acoustic factor. *Eye & Contact Lens* 2011; 37: 348-53.
 218. Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Contact Lens & Anterior Eye* 2012; 35: 39-45.
 219. Jordan AF, Joergens S, Dinslage S, Dietlein TS, Krieglstein GK. Central and paracentral corneal pachymetry in patients with normal tension glaucoma and ocular hypertension. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 177-82.
 220. Mok KH, Wong CS, Lee VW. Tono-Pen tonometer and corneal thickness. *Eye* 1999, 13:35-37.
 221. Khan JA, Davis M, Graham CE, Trank J, Whitacre MM. Comparison of Oculab Tono-Pen readings obtained from various corneal and scleral locations. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1444-46.
 222. Jorge JM, González-Meijome JM, Queirós A, Fernandez P, Parafita MA. Correlations between corneal biomechanical properties measured with the ocular response analyzer and Icare rebound tonometry. *J Glaucoma* 2008; 17: 442-48.
 223. Schipper I, Senn P, Oyo-Szerenyi K. Central and peripheral pressure measurements with the Goldmann tonometer and Tono-Pen after photorefractive keratectomy for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 929-33.
 224. Boote C, Dennis S, Newton RH, Puri H, Meek KM. Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2941-48.

225. Fan Q, Zhang J, Zheng L, Feng H, Wang H. Intraocular pressure change after myopic laser in situ keratomileusis as measured on the central and peripheral cornea. *Clin Exp Optom* 2012; 95: 421-26.
226. Alastrué V, Calvo B, Peña E, Doblaré M. Biomechanical modeling of refractive corneal surgery. *J Biomech Eng* 2006; 128: 150–160.
227. Sáenz-Francés F, Jáñez L, Borrego Sanz L, Martínez de la Casa JM, Jerez Fidalgo M, García Sanchez J, García Feijóo J. Effect of corneal morphometry on dynamic contour and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma* 2013; 22: 380-383.
228. Aghaian E, Choe JE, Lin S, Stamper RL. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology* 2004, 111: 2211-19.
229. Coskun M, Ilhan O, Ilhan N, Tuzcu EA, Daglioglu MC. Changes in the cornea related to sickle cell disease: a pilot investigation. *Eur J Ophthalmol* 2015; Epub ahead of print.
230. Ehlers N, Hjortdal J. Corneal thickness: measurement and implications. *Exp Eye Res* 2004; 78: 543-48.
231. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, Lin SC, Alexander MY, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2008; 115: 1550-1556.
232. Cosar CB, Sener AB. Orbscan corneal topography system in evaluating the anterior structures of the human eye. *Cornea* 2003; 22: 118-121.
233. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: the Rotterdam study. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 767-72.

234. Mimura T, Joyce NC. Replication competence and senescence in central and peripheral human corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:1387-1396.
235. Doughty MJ, Jonuscheit S. An assessment of regional differences in corneal thickness in normal human eyes, using the Orbscan II or ultrasound pachymetry. *Optometry* 2007, 78: 181-90.
236. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1568-1572.
237. Pakravan M, Parsa A, Sanagou M, Parsa CF. Central corneal thickness and correlation to optic disc size: a potential link for susceptibility to glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 26-28.
238. Wu R, Zheng YF, Wong T, Cheung CY, Loon SC, Chauhan BC, Aung T. Relationship of central corneal thickness with optic disc parameters: The Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 52: 1320-4.
239. Hawker MJ, Edmunds MR, Vernon SA, Hillman JG, MacNab HK. The relationship between central corneal thickness and the optic disc in an elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Eye* 2009; 23: 56-62.
240. Prata TS, Lima VC, Guedes LM, Biteli LG. Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients. *Clin & Exp Ophthalmol* 2012; 40: 682-88.
241. Vergados A, Papaconstantinou D, Diagourtas A. Correlation between optic nerve head parameter, RFNL, and CCT in patients with bilateral pseudoexfoliation using HRT-III. *Seminars in Ophthalmol* 2015; 30:44-52.

242. Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma* 2006; 15: 364-70.
243. Bochmann F, Ang GS, Azuara-Blanco A. Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 735-8.
244. Ren R, Li B, Li L, Xu X, Wang N, Jonas J. Central corneal thickness, lamina cribosa and peripapillary scleral histomorphometry in non-glaucomatous Chinese eyes. *Graefes Arch Clin Exp ophthalmol* 2010; 248: 1579-85.
245. Downs JC, Ensor ME, Bellezza AJ. Posterior sclera thickness in perfusion-fixed normal and early-glaucoma monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 3202-08.
246. Jonas JB, Stroux A, Martus P, Budde W. Keratometry, optic disc dimensions, and degree and progression of glaucomatous optic nerve damage. *J Glaucoma* 2006; 15: 206-12.
247. Pierscionek BK, Asejczyk-Widlicka M, Schachar RA. The effect of changing intraocular pressure on the corneal and sclera curvatures in the fresh porcine eyes. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 801-803.
248. Kontiola AI, Goldblum D, Mittag T, Danias J. The induction-impact tonometer: a new instrument to measure intraocular pressure in the rat. *Exp Eye Res* 2001; 73: 781-85.
249. Van der Jagt LH, Jansonius NM. Three portable tonometers, the TGDc-01, the Icare and the Tonopen XL, compared with each other and with Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005; 25: 429-35.

250. Salvétat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Brusini P. Comparisons between Pascal dynamic contour tonometry, the TonoPen, and Goldmann applanation tonometry in patients with glaucoma. *Acta ophthalmol Scand* 2007; 272-79.
251. Nakamura M, Darhad U, Tatsumi Y, Fujioka M, Kusuhara A. Agreement of rebound tonometer in measuring intraocular pressure with three types of applanation tonometers. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 332-34.